

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1960

THÈSE

703
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard WEBER

Né le 23 octobre 1927, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 1960

ETUDE
EXPERIMENTALE ET CLINIQUE
DE SELS DE L'ACIDE ASPARTIQUE

PREMIERS RESULTATS

Président : M. CHAILLEY-BERT, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1960

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1960

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard WEBER

Né le 23 octobre 1927, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 1960

ETUDE
EXPERIMENTALE ET CLINIQUE
DE SELS DE L'ACIDE ASPARTIQUE

PREMIERS RESULTATS

Président : M. CHAILLEY-BERT, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

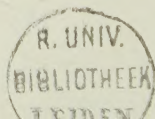
DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)



MM.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Port-Royal
	Tarnier
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	MARIE (J.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	BERNARD (E.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	LELONG (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique urologique (Cochin)	LEMAIRE (A.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	FEY (B.)
Embryologie	DJOURNO (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GIROUD (A.)
Histologie	N...
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DEPARIS (M.)
Hygiène et médecine préventive	TURPIN (R.)
Médecine du Travail	JOANNON (P.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Parasitologie	PIÉDELIEVRE (R.)
Pathologie chirurgicale	GALLIARD (H.)
Pathologie exotique	COUVELAIRE (R.)
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER (G.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	LENÈGRE (J.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie et matière médicale	GARCIN (R.)
Physiologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	BINET (L.)
Physique médicale	BARGETON (D.)
Radiologie médicale	DOGNON (A.)
Technique chirurgicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	PATEL (J.)
	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.)	Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
	COUINAUD (C.)		
	OLIVIER (G.)		
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>	Bactériologie	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	BUSSER (F.)		BARBIER (P.)
	GOLYGOU (Ch.)		CHRISTOL (D.)
	ORCEL (L.)	Biochimie médicale	TOURNIER (P.)
	PAILLAS (J.)		DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i>
			POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
			SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie . .	DENOX (P.) MATIIE (G.)
Dermato- Syphiligraphie .	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie . . .	LEDOLUX-LEBARD (G.)
Embryologie . .	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie . .	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie . . .	COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . .	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie . .	LHERMITTE (F.)
	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)
Obstétrique . . .	MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie .	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . .	BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.)
	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie chirurgicale . .	

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale .	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHEL (G.)
	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale	
Pédiatrie- Puériculture . .	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie .	LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie . . .	PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Stomatologie . .	
Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR BITOUZET

In memoriam

A MONSIEUR LEPEREBUTOMISTE

Mes bons Maitres.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAILLEY-BERT

Professeur de Biologie Appliquée à l'Education Physique et Sportive
Directeur de l'Institut d'Education Physique
de l'Université de Paris
Officier de la Légion d'Honneur
Rosette de la Résistance

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

*Le travail que je soumets, Monsieur, à
votre jugement ne m'appartient pas en pro-
pre. Une équipe en a, depuis trois ans, accu-
mulé les matériaux, sans souci de préséance.
L'amitié qui me lie à chacun de ses membres
a permis que je rédige cet exposé d'en-
semble ; cette amitié est chose trop person-
nelle pour que je souhaite en faire étalage
au début de ces pages.*

*Mais, de la confiance qui m'a été ainsi témoignée,
il est juste que soient remerciés :*

MADAME BARON

MONSIEUR BONZANINI (d'Italie)

MONSIEUR BROUSSELES

MADemoisELLE CHEYNIC

MONSIEUR CORBEL

MONSIEUR GUIOT

MONSIEUR JOUANY

MONSIEUR NIAUSSAT

MADemoisELLE OBRENOVITZ (de Yougoslavie)

MONSIEUR REYNIER

MONSIEUR ZAVADOVSKI (de Pologne)

*Qui ont œuvré dans un même enthousiasme
sous l'autorité de*

H. LABORIT

Prix A. LASKER de l'American Health Association, 1958

*A qui la banalité de cette dédicace ne
fera pas illusion et dont le nom en tête de
ce travail ne peut être séparé de celui de*

MADAME G. LABORIT

Assistante d'Anesthésiologie des Hôpitaux de Paris

AU DOCTEUR COULONJOU
Chef du Service Neuro-Psychiatrique
du Centre Hospitalier de Brest

AU MÉDECIN-COMMANDANT COIRAULT
Professeur Agrégé
Médecin-Chef du Service Neuro-Psychiatrique
de l'Hôpital Militaire d'Instruction du Val-de-Grâce

AU MÉDECIN-COLONEL DELVOYE
Chef du Service Chirurgical
à l'Hôpital Militaire Maillot (Alger)

AU MÉDECIN-COMMANDANT DUCHESNE
Biologiste-Clinicien des Hôpitaux Militaires

AU MÉDECIN-COLONEL FAVRE
Professeur Agrégé
Chef de Service Chirurgical
de l'Hôpital Militaire d'Instruction du Val-de-Grâce

AU DOCTEUR GUITTARD
Médecin Praticien

AU DOCTEUR THALHEIMER
Chef du Service de Chirurgie d'Urgence de l'Hôpital Boucicaut

AU DOCTEUR J.-C. WEBER
Médecin Praticien

AU PERSONNEL SOIGNANT
DES HOPITAUX DE BREST, DU VAL-DE-GRACE
ET D'ALGER, DE BOUCICAUT

*Qui m'ont aidé à pratiquer mon métier
tel que je l'ai autrefois pressenti.*

INTRODUCTION

L'étude expérimentale d'un produit à visée thérapeutique comporte habituellement les chapitres : toxicité, pharmacologie et indications thérapeutiques.

La toxicité aiguë de l'acide aspartique est difficile à préciser, le produit étant peu soluble. Celle des aspartates étudiés semble plus ressortir du cation que de l'acide lui-même.

La pharmacologie paraît à priori décevante. Les actions végétales sont nulles ; les effets immédiatement observés semblent liés, comme les effets toxiques, aux cations. Mais la biochimie a précisé, *in vitro*, le rôle métabolique de l'acide aspartique. Les conclusions en sont-elles transposables pour les sels à l'organisme entier ? Ce passage du biochimique à la thérapeutique ne serait pas nouveau. L'action de vitamines et de dérivés hormonaux a été précisée en partie selon de telles méthodes et plus récemment celles de l'acide glutamique, proche de l'acide aspartique, des hydrates de carbone [47], du coenzyme A [101], du cytochrome C [81], de l'hydroxydione [42].

Partant de données biochimiques, les hypothèses de travail ont permis de mettre en évidence des *faits expérimentaux*, observés également en clinique humaine. Ils constituent la base de toute discussion théorique.

Il est alors possible, en effet, d'examiner la validité de ces hypothèses de travail, d'estimer dans quelle mesure un apport extra-alimentaire d'acide aspartique est utilisable et utilisé par l'organisme entier.

Il est également possible de replacer ces faits dans leur contexte physiologique, la régulation du métabolisme de l'ion ammonium en particulier dont il devient nécessaire de discuter les perturbations physio-pathologiques.

Il est enfin possible d'envisager l'utilisation thérapeutique des aspartates en fonction de l'expérimentation animale.

Les résultats cliniques déjà obtenus dans certains états pathologiques complexes (fatigue, brûlures graves, insuffisances hépatiques) précisent quelques-unes de ces indications. Ils permettent d'en proposer d'autres, encore théoriques, dont il est raisonnable de penser qu'elles seront aussi valables que celles déjà étudiées.

LES SELS DE L'ACIDE ASPARTIQUE

A. — L'ACIDE ASPARTIQUE

L'acide aspartique est très peu soluble, dix fois moins environ que les sels utilisés. Les volumes nécessaires à obtenir une concentration sanguine semble-t-il efficace seraient incompatibles avec une utilisation clinique. Il est possible également que l'acide soit métabolisé différemment suivant qu'il est injecté isolé ou lié à un cation.

POUVOIR ROTATOIRE

L'acide naturel est lévogyre. Celui que nous avons étudié est un mélange à parties égales de forme D et L. On a longtemps accusé les formes D d'être toxiques et inactives. De nombreuses expérimentations ont actuellement démontré l'inexactitude de cette affirmation. Il est exact, en ce qui concerne l'acide aspartique, que le chauffage à 170-180° d'une solution chlorhydrique rend cet acide, devenu racémique, inactif sur la lumière polarisée [89]. Mais, il a été vérifié depuis que l'activité physiologique n'en était pas diminuée pour autant (on a, par exemple, caractérisé l'acide D aspartique dans le muscle coronaire [8]). Au contraire, les formes racémiques ne sont jamais plus toxiques que les formes L et en général sont mieux tolérées [136, pp. 148-149]. Il est possible que, dans l'organisme, les formes D soient d'abord transformées en formes L essentiellement dans le foie et le rein (vérifié pour le tryptophane [KOTAKE et GOTTO] et la méthionine [WRETLIND, 136]).

D'autre part, certaines bactéries intestinales sont connues pour transformer les formes D de certains acides, glutamique en particulier, en formes L ; de manière générale, la flore désaminante intesti-

nale, au moins chez l'animal, est active de la même façon sur les formes D que L de nombreux acides aminés [35].

De toute façon, l'absorption intestinale des formes D est possible ; elle a été étudiée chez le rat [37] : le rapport d'absorption L/D est pour l'acide aspartique 2,7. Mais le rôle de ces formes reste mal connu.

ABSORPTION INTESTINALE

L'acide aspartique, comme le glutamique, sous sa forme L, est absorbé par l'intestin de manière complexe : en partie sous cette forme, en partie sous forme d'alanine (transamination dans la paroi intestinale). Cette absorption dépend du gradient de concentration lumière intestinale, sang ; d'autres acides aminés sont au contraire absorbés contre leur gradient.

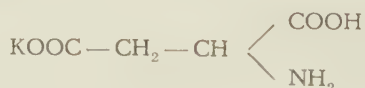
Ce résultat obtenu *in vitro* laisse penser que l'utilisation clinique demande, pour la voie buccale, des doses importantes (ce que l'expérience ne confirme pas). Il faut cependant remarquer que l'acide glutamique, pour de faibles concentrations intestinales, est essentiellement transaminé en alanine. Il faut atteindre des concentrations très inhabituelles, supérieures à 2 %, pour que le passage intestinal sous la forme d'acide glutamique soit possible. L'acide aspartique est relativement soumis aux mêmes règles : plus la concentration intestinale est haute, moins en valeur relative les transaminations sont abondantes ; mais à faible concentration (0,15 %), il est absorbé en partie sous forme d'acide aspartique et, à ces concentrations, beaucoup plus que l'acide glutamique [95].

B. — SELS DE L'ACIDE ASPARTIQUE UTILISÉS

Connaissant les relations qui lient le métabolisme et les échanges ioniques [57], on pouvait espérer que la salification apporterait des avantages autres qu'une meilleure solubilité. C'est aux sels de potassium et de magnésium que nous nous sommes adressés.

SEL DE POTASSIUM

De formule :

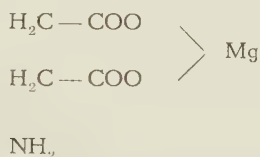


il se présente sous forme de poudre blanche à l'état anhydre. La forme hydratée cristallise en aiguilles. Il est très soluble dans l'eau, la solution concentrée ayant un aspect sirupeux, mais faiblement soluble dans l'alcool. Nous avons utilisé pour l'expérimentation :

1° Une solution à 2,5 % — 1 ml contient 5,7 mg de K, soit 0,15 mEq et environ 19 mg d'acide aspartique. Le pH de la solution est de 5,65. La solution est stable, même à la lumière.

SEL DE MAGNESIUM

De formule probable (selon le laboratoire fabricant) :



il se présente sous forme de poudre blanche, hygroscopique, de goût légèrement amer. Il est très soluble dans l'eau, très peu dans l'alcool. Nous avons expérimenté :

2° Une solution à 2,5 % — 1 ml contient 3,85 mg de Mg, soit 0,32 mEq et environ 20 mg d'acide aspartique. Elle est stable même à la lumière. Son pH se situe autour de 7,40.

La préparation du sel de Mg est plus difficile que celle du sel de K. Au début de la fabrication, il est arrivé que la proportion de Mg^{++} contenue dans le sel varie, ce qui explique l'approximation du pH et des toxicités réalisées en début de travail (cette variation n'étant cependant pas suffisante pour entraîner des inconvénients majeurs en cours d'expérimentation où les doses ne sont pas excessives). En général, les acides aminés donnent avec les ions métalliques des composés de chélation. Des 8 ions divalents testés, le Mg^{++} donne les composés les moins stables [136, p. 27]. Il est possible que cette particularité explique certaines difficultés de préparation industrielle.

MELANGE DES DEUX SELS PRECEDENTS

La toxicité semble liée surtout au cation (cf. *infra*); l'antagonisme physiologique partiel entre K^+ et Mg^{++} étant connu, nous avons surtout expérimenté un mélange des deux sels contenant :

- aspartate de K 4 % (9,1 mg de K/ml, soit 0,23 mEq);
- aspartate de Mg 6 % (9,25 mg de Mg/ml, soit 0,77 mEq).

A titre de comparaison, une solution de chlorure de potassium à 10 % contient 52,5 mg/ml de K^+ et une solution de sulfate de magnésie à 15 %, 30 mg/ml de Mg^{++} .

Cette solution à 10 % comporte environ 81 mg d'acide aspartique par ml de solution. Son pH se situe aux environs de 8, mais a varié suivant les lots entre 7,80 et 8,70. Cette variabilité tient probablement au sel de magnésium (cf. *supra*).

Cette valeur relativement alcaline est cependant difficilement explicable eu égard aux pH des solutions de sel de K et de Mg isolés. L'activité physiologique a cependant été retrouvée égale d'un lot à l'autre.

COMPRIMES

Pour éviter la voie parentérale, ont été réalisés également des comprimés contenant les deux sels auxquels a été adjoint de l'acide adénosine triphosphorique. Ils contiennent 250 mg d'aspartate de K et 250 mg d'aspartate de Mg. L'A.T.P. représente 1 mg. Sauf pour l'épreuve de fatigue (nage chez le rat), ces comprimés n'ont pas été utilisés expérimentalement. Par contre, ce sont à eux surtout que se sont adressées les observations cliniques — fatigue et syndromes fonctionnels essentiellement. Les effets observés sont superposables à ceux que permettait de prévoir l'expérimentation à partir de la solution à 10 %².

Pour ne pas alourdir le texte, nous emploierons indifféremment, dans les pages suivantes, les termes sels de l'acide aspartique ou aspartates, étant convenu que, sauf précision, la seule solution à 10 % (mélange des deux sels) est en cause.

C. — TOXICITÉ

Elle semble faible pour l'acide D.L. aspartique lui-même, bien que sa solubilité permette difficilement de la préciser.

TOXICITE DES SELS DE POTASSIUM

Par voie veineuse, chez le lapin, le sel de K provoque fibrillation et arrêt cardiaque, pour une dose qui varie avec la vitesse d'injection

(²) Sous cette forme (comprimés), les sels de l'acide aspartique associés à l'A.T.P. sont déjà commercialisés au Mexique, en Espagne et en Italie. Ils le seront vraisemblablement en Suisse, en Allemagne et aux Etats-Unis. Ils viennent d'être commercialisés en France (mars 1960) sans A.T.P., dont l'activité à ces faibles doses est assez discutable, surtout en administration orale.

— 85 mg/kg en 40 secondes sont mortels, alors que 150 mg/kg en 270 secondes (4 minutes 30 secondes) ne provoquent aucune modification du rythme cardiaque (mesuré sur E.C.G.).

La toxicité observée est de toute évidence celle du cation K^+ dont le sel reproduit les effets ; la variation brutale du rapport :

$$K \frac{\text{intra-cellulaire}}{\text{extra-cellulaire}}$$

provoque fibrillation et arrêt des battements ; mais le massage cardiaque (sous ventilation contrôlée) permet leur reprise. Dans une expérimentation antérieure de LABORIT et HUGUENARD, réalisée avec KCl, ce fait est interprété comme la démonstration possible du retour à des valeurs normales du rapport K_i/K_e [64].

De toute façon, la toxicité de l'aspartate de K se situe dans les limites attribuées aux sels de K puis 0,46 mEq/kg/mn est anodin, alors que 0,73 mEq/kg/mn est mortel.

La dose léthale 50 chez le rat, par voie intra-péritonéale, se situe aux environs de 2 g/kg, chez la souris 400 mg/kg.

La toxicité chronique semble faible : l'injection intra-musculaire de 0,5 ml (lot A) et 1 ml (lot B) cinq jours par semaine pendant quatre semaines de la solution à 2,5 % à des rats dont le poids moyen était de 300 g (soit 400 à 800 mg/kg), n'a entraîné la mort d'aucun animal (12 animaux). Des escarres se sont formées au point d'injection, discrètes, tardives, disparaissant très rapidement pour le lot A, plus importantes avec œdème et cicatrisant plus lentement pour le lot B. Le lot A a pris du poids pendant les quinze premiers jours, puis est resté stationnaire ; le lot B a légèrement maigri la première semaine, puis a regagné son poids de départ les quinze jours suivants.

TOXICITE DES SELS DE MAGNESIUM

Le fait que l'injection intra-veineuse de 380 mg/kg/mn de ce sel au lapin ne provoque pas de modification cardiaque, appuie l'opinion que la toxicité du sel de K est bien due au cation.

Par voie I.P., la D.L. 50 se situe pour le rat autour de 1,50 g/kg. On observe une chute thermique légère (2 à 4 degrés centigrades) et une dépression respiratoire importante. Cette dépression respiratoire, qui semble responsable de la mort, n'a pas été observée chez le lapin où nous opérons après trachéotomie et sous respiration contrôlée.

L'étude de la toxicité des sels isolés n'a pas été poussée plus avant, l'expérimentation entreprise s'étant très vite orientée vers l'emploi exclusif de la solution à 10 %.

TOXICITE DE LA SOLUTION A 10 %

L'injection intra-veineuse de 10 ml de la solution à 10 % en deux minutes, chez le lapin (2,500 à 3,200 kg), ne provoque pas de modification appréciable du rythme cardiaque (150 à 200 mg/kg/mn).

Pour une injection plus rapide, une dépression respiratoire apparaît, qui peut aller jusqu'à l'apnée. Il semble donc bien que le sel de magnésium soit intéressé.

Chez le chien, des doses de 30 ml en quinze minutes en perfusion dans du sérum glucosé ont toujours été bien supportées, les animaux ventilant spontanément. Il n'a pas été observé de dépression respiratoire.

Chez l'homme, des doses de 180 ml de cette même solution étalées sur vingt-quatre heures, en perfusion dans du sérum glucosé, sont bien tolérées. Elles ont provoqué chez un malade (brûlé, de 70 kg environ) une sensation de malaise sans symptomatologie précise, qui a rapidement cédé au ralentissement du rythme de perfusion. G. LABORIT et collaborateurs [55] ont observé que des doses de 60 ml (dilués dans 300 ml de sérum glucosé), en une demi-heure, provoquaient un malaise avec rougeur de la face, sans modification décelable de l'E.C.G. ; 45 ml en quarante-cinq minutes (dose unique) ont par contre été très bien supportés.

Par voie intra-péritonéale, chez le rat, la D.L. 50 se situe entre 3 g et 3,50 g/kg. Nous avons dit que la préparation du sel de Mg avait au début de l'expérimentation présenté quelques difficultés. L'imprécision de cette dose provient des imperfections de la fabrication. La toxicité était en effet constante pour un même lot. Elle n'a en tous cas jamais été inférieure à 2,90 g/kg.

TOXICITE DES COMPRIMES

Aucune étude animale n'a précisé, à notre connaissance, la toxicité aiguë de cette présentation.

Les nombreuses auto-observations des membres de l'équipe qui ont utilisé le produit permettent d'affirmer que l'ingestion quasi continue pendant plus de trente-six mois n'entraîne aucun trouble (1 ou 2 comprimés par jour).

Suivant l'état clinique, les doses utilisées sont plus ou moins bien tolérées. Certains brûlés (adultes de 60 à 90 kg) ont absorbé sans inconvénient notable jusqu'à 16 comprimés par jour (soit 8 g d'aspartate). Les rares insuffisances myocardiques (ou séquelles d'infarctus) que nous avons vues ont utilisé sans incident 6 à 10 comprimés par jour (3 à 5 g).

Par contre, certaines insuffisances hépatiques chroniques présentent des troubles intestinaux, à type de diarrhée et nausées, si la posologie dépasse, les premiers jours, 2 comprimés (1 g). Dans ces cas, la prise d'un comprimé les premiers jours et la montée progressive des doses permettent d'atteindre sans inconvénient 3 comprimés par jour.

Enfin, il arrive que les cures prolongées et surtout semble-t-il chez les mêmes insuffisants hépatiques entraînent, après quinze jours ou trois semaines, une inappétence qui cède immédiatement à l'arrêt du traitement et ne réapparaît pas pour une nouvelle prise dix à quinze jours plus tard. La contradiction de ces faits avec ceux observés chez les brûlés (8 g par jour) n'a pas reçu, pour l'instant, de justification expérimentale. Tout se passe comme si les grosses doses étaient d'autant mieux tolérées qu'il existe une perturbation métabolique importante et aiguë, que sont grands les besoins en acide aspartique (qui se comporte comme un substrat) (cf. Chapitre V).

La toxicité des aspartates, surtout de l'association des sels de K et de Mg, est donc extrêmement faible. Elle dépend essentiellement des cations associés à l'acide aspartique, mais aussi, semble-t-il, de l'état clinique du sujet qui les absorbe.

Chapitre III

BIOCHIMIE SUCCINCTE DE L'ACIDE ASPARTIQUE

L'asparagine a été découverte en 1806 [134], l'acide aspartique isolé en 1827 [104].

Sa biochimie, précisée en même temps que celle des autres acides aminés, de l'acide glutamique en particulier, n'a jusqu'à présent conduit à aucun emploi thérapeutique. Et cependant, aussi bien que ce dernier, il paraissait pouvoir être utilisé.

A. — CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Diacide, monoaminé¹, l'acide aspartique, de poids moléculaire 133,07, est peu soluble dans l'eau : 7,75 g dans un litre à 15° ; deux fois moins environ que l'acide glutamique. Il cristallise en prismes irréguliers monocliniques. En chromatographie, il se révèle à pH 3,41 par un pic situé entre celui de l'urée et celui de la thréonine [136].

Largement répandu dans la nature (latex, par exemple), il est facilement synthétisable, comme d'autres acides aminés, soit à partir des acides α halogénés, soit, mieux, à partir d'acides α cétoniques, en l'occurrence l'acide oxalo-acétique (PIOTTI, 1887) par une transamination analogue à celle observée chez l'être vivant [136].

Des algues, des végétaux, des tissus animaux, sont capables de le synthétiser. L'étude de micro-organismes a permis de préciser que, formé à partir de l'acide oxalo-acétique, il donne naissance à l'homosérine, l'homocystéine, la méthionine, la thréonine, l'isoleucine. Chez ces mêmes micro-organismes, l'acide glutamique dérivé de l'acide α céto-glutarique, conduit à la proline, l'hydroxyproline, l'histidine, l'ornithine, la citrulline, l'arginine et de là à l'urée.

(¹) De formule $\text{COOH} - \text{CH}_2 - \underset{\substack{| \\ \text{NH}_2}}{\text{CH}} - \text{COOH}$.

L'énergie nécessaire à ces réactions provient, soit de la photosynthèse, soit de l'A.T.P.

De manière plus générale, chez les végétaux, la synthèse des acides aminés semble passer par l'intermédiaire de l'acide aspartique [136].

L'ammoniaque provenant de l'azote minéral est transformé en hydroxylamine. Celle-ci donne avec l'acide oxalo-acétique une oxime réduite en acide aspartique. La fixation directe d'un NH_3 sur l'acide fumarique aboutit au même résultat. La réaction en sens inverse, sous le contrôle d'une aspartase-désaminase différente de l'asparaginase, est également connue chez certains bacilles [4]. Plus généralement, toutes ces réactions sont des réactions d'équilibre où la concentration des différents substrats intervient pour marquer le sens de la réaction ; c'est ainsi qu'en certaines proportions l'acide aspartique modifie l'utilisation, par certaines bactéries, de l'acide glutamique [111].

L'acide aspartique, plus encore que d'autres acides aminés, « ne serait pas seulement transporteur de NH_2 au cours du métabolisme des acides aminés, mais encore "mésocatalyseur" de leur synthèse », « véritable porte d'écuse entre l'azote organique et inorganique » [106, p. 503].

B. — MÉTABOLISME

Comme les autres acides aminés, l'acide aspartique peut être dégradé par décarboxylation, désamination ou transamination.

Comme l'alanine et l'acide glutamique, il est glucoformateur, sa copule carbonée s'intégrant au métabolisme glucidique ; comme eux, il occupe une place particulière à l'« entrée » du cycle tricarboxylique (de KREBS).

Avec l'acide glutamique, monoamino-dicarboxylique, il joue un rôle particulièrement important dans le transport de l'ion NH_3 . Dans les tissus, il forme une amide, l'asparagine, comme l'acide glutamique forme la glutamine ; dans le foie et le rein, il fait partie du cycle de l'uréogénèse de KREBS-HENSELEIT, permettant la formation d'urée à partir de NH_2 .

Transamination, formation d'asparagine, formation d'urée, permettent de transporter et d'évacuer de manière atoxique NH_2 qui serait, sous la forme libre d'ion ammonium, toxique.

C. — DÉCARBOXYLATION

Par décarboxylation, l'acide aspartique donne l'alanine qui comme lui est glycoformateur et intervient comme fournisseur du cycle tricarboxylique (cf. *infra*). Ce mode de dégradation semble cependant peu important par rapport aux autres.

D. — DÉSAMINATION

La perte d'un groupement NH_2 avec oxydation (désamination oxydative, la plus fréquente) transforme l'acide aspartique en acide oxalo-acétique. Le fait mis en évidence par KREBS d'une désamination oxydative plus intense avec les D acides amino-déshydrases qu'avec les L déshydrases (la forme naturelle des acides aminés est L) s'explique par une stabilité différente de ces enzymes. La L diastase intimement liée aux structures cellulaires est plus difficilement extraite des tissus que la D. Cependant, le fait que des D enzymes existent dans les tissus permet de supposer que les formes D de l'acide aspartique injectées² peuvent être utilisées si elles passent sous cette forme dans la circulation.

L'acide oxalo-acétique obtenu par désamination oxydative est considéré comme le pivot du cycle tricarboxylique. Un schéma de ce cycle qui permet la resynthèse oxydative de l'A.T.P. suffit à en rappeler les éléments, bien connus (*fig. 1*).

L'alanine, l'acide glutamique et l'acide aspartique permettent bien à partir des protides une resynthèse glucidique et, réciproquement, les réactions étant réversibles. L'amination d'un acide α cétonique permet en effet d'obtenir l'amino-diacide, l'aspartique directement, le glutamique par l'intermédiaire du cycle isocitrique. Expérimentalement, sur des coupes de foie ou de rein de rat, à partir d'acide pyruvique et de sel d'ammonium, on assiste à la formation d'acides aminés à condition de travailler en présence de bicarbonate et de CO_2 (le passage par un diacide α cétonique semble obligatoire et spécialement par l'acide oxalo-acétique) (KRITZMANN [106, p. 544]).

Plus importante sans doute que cette fonction de liaison d'un métabolisme à l'autre, est celle qui lui est superposée de « fournisseur » du cycle tricarboxylique.

(²) L'acide aspartique utilisé est un mélange de formes D et L.

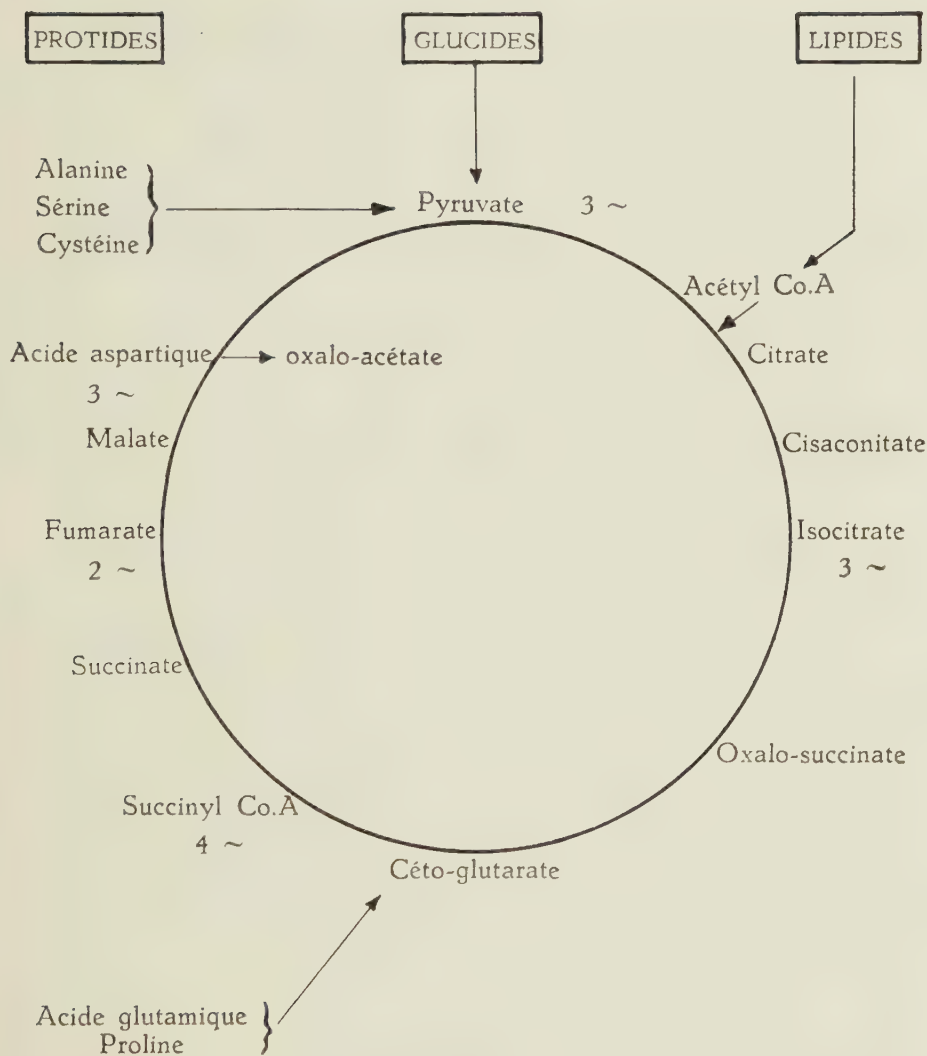


Figure 1
Le cycle tricarboxylique

En face de chaque réaction, y donnant lieu, est indiqué le nombre de liaisons riches en énergie (~ formées [116])

Ainsi, KREBS et WEIL-MALHERBE avaient tous deux remarqué que l'acide glutamique limitait la formation d'acide lactique au cours de la glycolyse (rétine, tissu cérébral).

BRAUNSTEIN et collaborateurs, en précisant les mécanismes de transamination, ont montré que l'équilibre acide pyruvique $\rightleftharpoons$ acide lactique était dans ce cas modifié. L'acide pyruvique soustrait donne bien de l'acide α céto-glutarique (ou un acide α cétonique) qui semble cependant incapable de le remplacer dans les réactions couplées d'oxydoréduction et de dismutation des trioses-phosphates [106, p. 458]. L'acide α céto-glutarique peut théoriquement redonner, par l'intermédiaire du cycle tricarboxylique, de l'acide pyruvique. Mais la vitesse de la réaction acide α céto-glutarique $\rightleftharpoons$ acide succinique limite probablement cette possibilité. D'elle en effet semble dépendre la vitesse de toutes les autres réactions du cycle ; ce qui est d'autant plus remarquable qu'elle est la seule à former 4 liaisons riches en énergie, la réaction la suivant immédiatement n'en fournissant que 2.

L'acide aspartique, au contraire, fournit par transamination l'acide oxalo-acétique « point de départ » du cycle tricarboxylique. Il est alors possible de concevoir que, malgré leur similitude, acides glutamique et aspartique interviennent différemment sur les phénomènes oxydatifs.

Plus généralement, la dégradation aérobie des glucides fournit de l'énergie économiquement en libérant des ions H^+ et du CO_2 . Toute perturbation du cycle (anoxie, acidose, intoxications) entraîne une dépense énergétique accrue, favorise l'acidose intra-cellulaire, la production d'acides fixes, de corps cétoniques, génératrice à son tour de perturbations du cycle oxydatif³. Le défaut de substrats d'origine protidique semble exceptionnellement en cause dans ces perturbations. Mais il est possible que l'apport, c'est-à-dire la brusque variation de concentration d'un substrat, puisse orienter le cycle préférentiellement. Aucun résultat expérimental sur l'organisme entier ne permet de l'affirmer.

E. — TRANSAMINATION

Depuis les travaux de BRAUNSTEIN et KRITZMANN, il est admis qu'un groupement NH_2 peut être directement transmis d'un radical sur un autre sans qu'apparaisse jamais un ion ammonium libre. Ce transfert est actuellement considéré comme le mécanisme fondamental

(³) Il faut signaler que dans les cellules néoplasiques, qui selon WARBURG, vivent en glycolyse anaérobie prédominante, les transaminations sont très diminuées [106, p. 498].

de la dégradation des acides aminés. Il a d'abord été précisé pour l'acide glutamique et s'est progressivement révélé applicable à tous les acides aminés sauf cinq. C'est ainsi que les éléments marqués ont permis de vérifier directement le transfert du groupement NH_2 de la leucine aux acides glutamique et aspartique.

Cet exemple concerne à dessein les deux acides dicarboxyliques. Ils semblent en effet jouer dans ce mécanisme de transamination un rôle privilégié. Et si le glutamique a été longtemps considéré comme

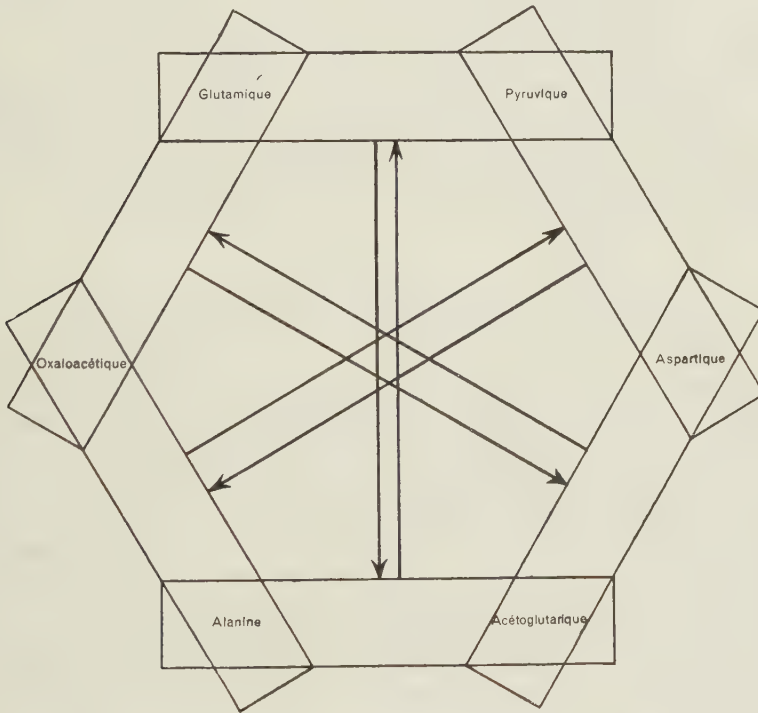


Figure 2 : Transamination

« le pivot du catabolisme azoté », il apparaît, à la lumière des travaux récents [130], que l'aspartique transamine plus encore. De telle sorte qu'il n'est pas nécessaire pour tenter de comprendre le mode d'action de l'acide aspartique d'invoquer un passage acide aspartique - acide glutamique. Leur rôle est comparable sans être identique si l'on en croit et la place qui leur a été reconnue dans la chaîne des réactions oxydatives par les biochimistes, et les résultats expérimentaux obtenus

sur l'organisme entier. Ils ne peuvent cependant être opposés d'autant plus qu'ils se trouvent liés entre eux par des réactions d'équilibre. En effet, comme le montre la *figure 2*, toutes ces transaminations sont réversibles.

Ces données biochimiques ont permis de comprendre comment, « par le génie de la loi d'action de masse, l'organisme peut régler la dégradation du seul surplus de chaque catégorie d'acides aminés, faisant ainsi respecter deux lois apparemment contradictoires, celle de l'équilibre azoté et celle du besoin quantitatif en chacun des constituants amino-acides des protides » (POLONOVSKI [106]).

Mais elles permettent de comprendre aussi, théoriquement, comment l'introduction dans l'organisme d'un seul acide aminé à concentration suffisante, en déplaçant les équilibres existants, peut modifier temporairement le sens de certaines réactions (formation de carbamyl-phosphate) (cf. *Chapitre IV*, B1), (formation du G.A.B.A.) (cf. *Chapitre IV*, B15).

F. — FORMATION D'AMIDES

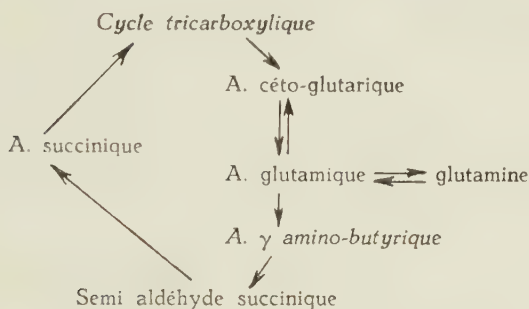
Par fixation d'un radical NH_2 en ω , l'acide glutamique forme un nouvel acide aminé, monocarboxylique, la glutamine⁴. Cette réaction est réversible. Cependant, il est actuellement admis que la glutaminase synthétisante (glutamique + $\text{NH}_2 \rightarrow$ glutamine) qui se trouve dans les tissus, est différente de la glutaminase hydrolysante (glutamine $\rightarrow$ glutamique + NH_3) qui se trouve dans le rein et dans le foie [116, p. 74]. Cette formation tissulaire de glutamine explique pourquoi les taux circulants de NH_3 libre sont extrêmement bas ; les amides dicarboxyliques représentent une forme atoxique de transport de NH_3 . En effet, l'amide de l'acide aspartique, l'asparagine, joue un rôle comparable à celui de la glutamine. Nous n'avons cependant pas trouvé mention de deux asparaginases distinctes.

G. — FORMATION DE G.A.B.A.

Le rôle de l'acide γ amino-butyrique (G.A.B.A.), inhibiteur puissant du système nerveux central, n'est connu que depuis peu. Sa formation est liée à la réaction : acide glutamique + $\text{NH}_2 \rightleftharpoons$ gluta-

(⁴) Taux normal dans le sang : 60 à 100 mg par litre.

mine. La glutamine forme en effet une réserve d'où peut être puisé l'acide glutamique nécessaire aux réactions suivantes : la glutamique-décarboxylase transforme l'acide glutamique en G.A.B.A.



En présence d'une quantité supplémentaire d'acide α céto-glutarique, le G.A.B.A. peut être transaminé en semi-aldéhyde succinique qui, hydratée, donnera l'acide succinique [8].

Or, la réaction α céto-glutarique $\rightarrow$ succinique est considérée comme réaction limitante du cycle tricarboxylique. Ainsi, son fonctionnement semble pouvoir être régenté par ce cycle accessoire [51]. Ces notions sont valables pour le système nerveux central. A la périphérie, en effet, le G.A.B.A. est rapidement détruit, surtout dans le foie.

Ce rôle très particulier de l'acide glutamique et de la glutamine permet peut-être de comprendre l'efficacité des sels de l'acide aspartique contre l'intoxication aiguë provoquée par l'isoniazide (cf. *Chapitre IV*, B15).

H. — FORMATION D'URÉE

(CYCLE DE KREBS-HENSELEIT)

La copule aminée déplacée par transamination aboutit finalement à la glutamine et à l'asparagine, forme de transport sanguin, atoxique. A partir de ces amides, l'urée est formée par une suite de réactions éclaircies par KREBS et HENSELEIT. Ces réactions sont *irréversibles* et aboutissent à l'excrétion de 80 % de la quantité totale d'azote urinaire [116, p. 72] (*fig. 3*).

In vivo, de nombreux arguments permettent de penser que l'arginine intervient directement dans la formation de l'urée ; l'arginase par exemple existe dans tous les tissus qui forment de l'urée ; elle est absente dans les autres, foie d'oiseau et de reptile en particulier. Sur l'animal entier, l'injection d'arginine s'oppose à l'hyperammoniémie que provoque l'acétate d'ammonium [94] (en dégradant l'ion NH_3 en urée).

Par contre, si l'arginine existe dans le rein, le foie, il n'est pas possible de la mettre en évidence dans les veines sus-hépatiques, pas plus que l'ornithine ; seule la citrulline y est présente et en toutes circonstances. Ces faits permettent de mieux comprendre comment, sur l'organisme entier, NH_3 est détoxifié (cf. *Chapitre IV*, B11).

ORNITHINE ET CITRULLINE

Avec NH_2 et CO_2 , l'ornithine forme de la citrulline et de l'eau. Cette réaction exige la présence d'A.T.P. fournisseur d'énergie, d'ion $\text{Mg}++$ et d'un composé carbamylé (acide carbamyl-glutamique ou carbamyl-aspartique). Le rôle de ce dernier est encore mal précisé. Il pourrait ne jouer que comme catalyseur [136, p. 73] et pourtant la formation d'un carbamyl phosphate à partir du CO_2 et de l' NH_3 en présence de $\text{Mg}++$ et de l'A.T.P., est possible [54] ; le carbamyl phosphate se condense ultérieurement avec l'acide dicarboxylique correspondant. Il est possible aussi que le CO_2 soit fixé par l'acide pyruvique pour donner de l'acide oxalo-acétique. Avec NH_3 , se formerait l'oxalo-acétamide qui, par transamination, transformerait l'ornithine en citrulline en régénérant l'acide pyruvique (LEUTHAROT et GLASSON). Le CO_2 marqué sur le carbone est de toute façon retrouvé dans l'urée formée [106, p. 507].

En présence de $\text{Mg}++$ et d'A.T.P., l'acide aspartique se condense (transamination) avec la citrulline pour donner l'acide argino-succinique qui, par hydrolyse, donne à nouveau l'arginine qui ferme le cycle et l'acide malique, constituant du cycle tricarboxylique⁵. Cette réaction est essentiellement rénale ; dans le foie, l'arginine synthétisée est immédiatement scindée en ornithine et urée (BORSOOK et DUBNOFF [106, p. 507]).

Ainsi, ces deux acides aminés jouent un rôle essentiel dans l'uréogénèse. Mais si l'arginine est présente dans toutes les protéines et « majoritaire » dans certaines (90 % dans les protamines) — très importante dans le muscle de poisson où elle joue un rôle analogue

(⁵) L'existence de cette réaction a été vérifiée par les éléments marqués [106, p. 507].

au phosphagène des mammifères [106] — la citrulline et l'ornithine n'entrent au contraire pas dans la constitution des protéines et ne semblent intervenir que dans le cycle de KREBS-HENSELEIT.

ROLE DES AMIDES

La formation d'urée est possible à partir de la glutamine dans les mêmes conditions expérimentales que pour les sels d'ammonium. Mais, ici, la présence des acides aminés du cycle de KREBS-HENSELEIT n'est pas indispensable, pas plus que celle de substrat énergétique (pyruvate, oxalo-acétate). L'acide glutamique (ou même l' α céto-glutarique) et un sel ammoniacal peuvent même former de l'urée, mais beaucoup plus lentement que la glutamine.

Par contre, si NH_3 , basique, inhibe à forte concentration la formation d'urée, la glutamine neutre ne le fait jamais.

Le mécanisme de cette réaction est encore mal élucidé [106, p. 109]. Il est vraisemblable cependant que la glutamine (comme l'asparagine) intervient essentiellement comme fournisseur de NH_3 . Les deux amides réalisent ainsi une forme de transport non toxique de ce groupement, sans risque de limiter, par leur seule présence, sa détoxification en urée.

I. — UTILISATION DE NH_3 PAR LE REIN

Les 20 % d'azote urinaire éliminé sous une autre forme que l'urée sont constitués pour une grande part de sels ammoniacaux, le reste l'étant par des amino-acides.

Les sels ammoniacaux proviennent d'une formation de NH_3 au niveau du rein. NASH et BENEDICT avaient observé que l' NH_3 sanguin est dix fois plus abondant dans la veine que dans l'artère rénale. Ils en avaient conclu que l'ammoniac formé salifiait des acides, économisant ainsi des cations (Na et K essentiellement). Dans ce cas, un sel alcalin d'ammonium injecté par voie artérielle aurait dû diminuer la quantité formée au niveau d'un rein qui n'avait plus à lutter contre une acidose. POLONOVSKI et BOULANGER ont constaté qu'il n'en était rien et que le taux veineux se trouvait encore beaucoup plus élevé par rapport au taux artériel que normalement. Ils en conclurent que NH_3 injecté était dissimulé (sous forme de glutamine, par exemple) dans le sang artériel et libéré de cette forme au niveau du rein.

Cette ammoniophanérèse a été précisée *in vitro* (KREBS) et *in vivo* (POLONOVSKI BRIZARD et BOULANGER [107]); elle se manifeste nettement après injection d'acides aminés (surtout α aminés). Si elle est

essentiellement rénale, elle existe aussi au niveau du pancréas, des glandes salivaires, de l'intestin et même du poumon [106, p. 503].

Ainsi, à partir de la glutamine et de l'asparagine essentiellement, d'autres acides aminés plus accessoirement, le rein libère des radicaux NH_3 qui, combinés au niveau des tubuli à des acides forts, forment des sels ammoniacaux. L'excrétion ammoniacale permet ainsi, comme l'avaient vu NASH et BENEDICT, de maintenir une réserve alcaline efficace.

Ces notions ont abouti depuis longtemps à la corrélation établie entre hyperammoniurie et acidose. Plus le rein élimine d'acides forts, plus la quantité d' NH_3 qui les saléfient, et donc est excrétée, augmente.

Le coefficient de MAILLARD, dit d'imperfection uréogénique :

$$\frac{\text{N NH}_3}{\text{N NH}_3 + \text{N urée}}$$

son dérivé, le coefficient de LANDZENBERG, celui simplifié de DERRIEN et CLAGUE :

$$\frac{\text{N dosage au formol}}{\text{N dosage à l'hypobromite}}$$

enfin le coefficient ammoniacal réduit de HASSELBACH ⁶, objectivent plus ou moins heureusement ce phénomène.

* *

Les rôles biochimiques de l'acide aspartique sont donc multiples et, en partie, mais en partie seulement, superposables à ceux de l'acide glutamique. Dans le cycle tricarboxylique et donc sur les phénomènes oxydatifs, dans le cycle de l'ornithine et de l'urée, essentiellement en détoxifiant NH_3 , dans la synthèse de l'arginine (et par elle peut-être dans celle de toutes les protéines animales), éventuellement dans la formation de l'acide γ amino-butyrrique et donc sur le fonctionnement du système nerveux central, il intervient activement.

Ces différents aspects ne traduisent probablement qu'une insuffisance de notre part à envisager unitairement sa place dans l'utilisation cellulaire de l'énergie. Mais l'expérimentation physiologique ne peut que tenter de suivre les mêmes étapes.

(⁶) Point au pH 5,8 de la courbe correspondant à la formule $K = \frac{\text{pH } 4,2 \times C}{0,4}$

(hyperbole équilatère ; C représentant le rapport $\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N total}}$, est obtenu expérimentalement à partir de nombreuses mesures.

Chapitre IV

EXPERIMENTATION DES SELS DE L'ACIDE ASPARTIQUE SUR L'ORGANISME ENTIER

A - PROCESSUS OXYDATIFS

L'intervention de l'acide aspartique dans le cycle tricarboxylique se justifie théoriquement ; encore était-il également possible qu'un apport exogène de ses sels augmente la consommation d'O₂ ou qu'il la diminue, toutes les réactions intéressées étant des réactions d'équilibre.

PETITS ANIMAUX

Le métabolisme de base a été testé sur le rat (34 animaux mâles pesant 200 grammes environ) dans l'appareil de BARGETON, selon le protocole décrit par cet auteur et en respectant les précautions indispensables qu'il signale [2]. Chaque animal s'est servi à lui-même de témoin, les deux mesures étant séparées par vingt-quatre heures de repos. Dans certains cas, l'animal était anesthésié (7.5 mg/kg de penthiobarbital sodique intra-péritonéal, complété par de l'eau distillée en volume égal à celui des sels de l'acide aspartique). Trois mesures ont été alors pratiquées à vingt-quatre heures d'intervalle : animal éveillé, animal anesthésié, animal anesthésié ayant reçu les sels de l'acide aspartique.

Ont été testés :

- 1° Le sel de potassium : 0,55 g/kg (125 mg/kg en K)
- 2° Le sel de Mg : 0,50 g/kg (77 mg/kg en Mg)
- 3° La solution à 10 % : 0,25 g/kg
 - 1 g/kg
 - 2,50 g/kg

TABLEAU I *

Consommation d'O₂ en ml/5 minutes
d'animaux ayant subi l'injection I.P. d'aspartates

<i>Produits utilisés</i>			<i>Comparaison des résultats</i>
A — Aspartate de K 3 animaux (anesthésiés)	Témoins	20,2 ± 0,93	Pas de différence significative
	Pento	17,1 ± 0,86	
	Pento + Asp.	18,3 ± 0,80	
B — Aspartate de Mg 6 animaux (anesthésiés)	Témoins	22,3 ± 0,64	Non significatif
	Pento	20,6 ± 1,18	
	Pento + Asp.	21,2 ± 1,43	
C — Aspartate K Mg 0,25 g/kg 8 animaux	Témoins	23,9 ± 0,69	Non significatif
	Essais	22 ± 0,50	
D — Aspartate K Mg 1 g/kg 8 animaux	Témoins	23,6 ± 0,85	Significatif P < 0,01
	Essais	19,8 ± 0,65	
E — Aspartate K Mg 1 g/kg 6 animaux (anesthésiés)	Témoins	20,6 ± 1,3	Non significatif pour les animaux anesthésiés avec ou sans aspartate
	Pento	17,7 ± 1,3	
	Pento + Asp.	16 ± 1,3	
F — Aspartate K Mg 2,50 g/kg 3 animaux	Témoins	17,2 ± 0,71	Significatif à l'inter- valle de confiance
	Essais	14,3 ± 0,41	

(*) Nous remercions Monsieur CORBEL qui a effectué les mesures, et le Docteur NIAUSSAT qui a effectué les études statistiques sur les séries.

RESULTATS ¹

Ils sont réunis dans le *Tableau I.*

Sur l'animal anesthésié, ni le sel de K, ni le sel de Mg, ne provoquent de variation significative du métabolisme. Il en est de même pour la solution à 10 %, mélange des deux sels. Il semble alors évident que, tout au moins aux doses employées, les aspartates sont incapables de s'opposer à l'hypométabolisme provoqué par un barbiturique ; ils ne l'aggravent pas non plus.

Sur l'animal endormi, une dose moyenne de sel mixte n'a pas d'effet net. Par contre, sur l'animal éveillé, l'hypométabolisme est net pour les doses moyennes ou fortes, encore nettement éloignées des doses toxiques.

L'action de l'ion magnésium hypothermisant, adrénolytique, dépressur respiratoire, ne peut être exclu sur ces seuls résultats. Il faut cependant remarquer qu'elle est antagonisée par la présence de l'ion K^+ excitant des processus oxydatif et hypermétabolisant.

CHEZ L'HOMME

G. LABORIT et collaborateurs n'ont pas noté (5 sujets) de variations significative de la consommation d' O_2 mesurée à l'appareil de DURUPT [55] (solution à 10 % en perfusion 20 à 60 ml).

Les auteurs signalent que les conditions de mesure chez leurs sujets soumis à de nombreux examens n'étaient pas parfaites. Il est cependant vraisemblable que des différences importantes auraient été mesurables : plaide en ce sens le fait que les faibles variations enregistrées n'allaient pas dans le même sens (2 en hypo — 2 en hyper — 1 inchangée).

Les doses utilisées chez l'homme sont faibles par rapport à celles utilisées chez l'animal. Le résultat négatif obtenu ne provient peut-être que de la dose utilisée. L'hypométabolisme observé chez l'animal, dans la mesure où il n'est pas lié à l'ion Mg^{++} mais bien à l'acide aspartique lui-même, ce que semblent bien indiquer les autres résultats expérimentaux et la présence de l'ion K^+ antagoniste, permet de supposer une intervention directe de cet acide dans les processus oxydatifs.

(¹) Non publiés.

Le fait que les sujets (hommes et animaux) aient une consommation d'O₂ normale au départ indique que ces processus oxydatifs n'étaient pas perturbés chez eux. Il est possible que des doses faibles soient au contraire actives lorsque ces mêmes processus oxydatifs sont perturbés (choc, anoxie). Le fait que l'hypométabolisme dû aux barbiturates ne soit pas touché prouve simplement que les aspartates ne sont pas actifs sur ce type particulier de troubles oxydatifs (cf. *Chapitre IV*, B15).

B' - LE CYCLE DE L'ORNITHINE ET DE L'URÉE

LE CARBAMYL PHOSPHATE

L'acide glutamique et la glutamine jouent classiquement un rôle prépondérant dans le cycle de l'urée. La présence de l'acide aspartique en plusieurs points de ce cycle suggère qu'il y peut intervenir. A partir des notions biochimiques, des protocoles expérimentaux ont tenté de montrer comment les sels de cet acide pourraient être utilisés lorsqu'une perturbation existe à ce niveau.

KREBS et HENSELEIT [54] ont montré qu'en présence d'A.T.P. et d'ions Mg^{++} , CO_2 et NH_3 étaient capables de former un carbamyl-phosphate. Ce groupe carbamyl transféré sur l'acide aspartique donne un acide carbamyl aspartique.

L'acide aspartique est régénéré et le groupement carbamyl donne avec l'ornithine de la citrulline. Celle-ci avec de nouveau l'acide aspartique redonne l'acide argino-succinique d'où dérive l'arginine qui régénère la citrulline (cf. *Chapitre III*).

Dans l'hypothèse que les sels de l'acide aspartique en intervenant deux fois dans ce cycle pourraient favoriser le couplage $CO_2 - NH_3$, toutes les réactions citées étant des réactions d'équilibre, leur action a été testée dans l'hypercapnie selon le protocole suivant [67].

TECHNIQUE

L'expérimentation a été conduite sur 16 chiens, de 8 à 15 kg. Après anesthésie générale au pentothal, intubation trachéale avec sonde à ballonnet, mise en place d'une canule intra-veineuse ; la sonde intra-trachéale est reliée à un circuit demi fermé dont l'alimentation en gaz se fait par deux obus, l'un de CO_2 , l'autre d' O_2 , délivrant par l'intermédiaire d'un rotamètre, dans un ballon caoutchouté (de capacité 100 litres), un mélange gazeux de composition constante : 90 % d' O_2 — 10 % de CO_2 . Une valve de non retour, placée sur la tuyauterie d'inspiration, empêche le reflux vers l'enceinte d'alimentation lors du temps expiratoire. L'expiration se fait par une valve de Digby Lee, placée à l'envers et dont l'ouverture expiratrice a été obstruée. Les gaz expirés sont ainsi dirigés vers un flacon de barbotage contenant 20 g de KOH caustique pure dans 300 ml d'eau, pour

capter le CO_2 expiré. Ils s'évacuent ensuite vers la cuve spirométrique de l'appareil de CARA, permettant l'inscription graphique de la courbe ventilatoire. L'E.C.G. est branché en D_2 . Une sonde uréthrale est mise en place aussitôt après l'anesthésie et la vessie est vidée. L'animal est héparinisé.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

1° Le circuit est d'abord alimenté avec de l'air. On mesure dans un premier temps le volume inspiratoire (spiromètre d'entrée) et l'on enregistre avec l'appareil de CARA la courbe ventilatoire. On attend la mise en équilibre de la ventilation toujours perturbée par l'anesthésie, équilibre exprimé par le parallélisme des pentes successives enregistrées sur le tambour : première prise de sang artériel, recueilli sous paraffine, pour mesure de la R.A., une autre pour l'urée sanguine.

2° On branche alors le circuit sur son enceinte d'alimentation en mélange CO_2 : 10 % + O_2 : 90 %.

Après accélération progressive du rythme respiratoire, la ventilation se stabilise, comme l'enregistrement permet de le mettre en évidence.

Deuxièmes prises de sang artériel pour mesure de la R.A. et de l'urée.

3° On chronomètre alors très exactement les temps. A l'instant t_1 , le flacon barboteur de KOH est mis en place. L'inhalation du mélange CO_2 + O_2 est continuée quinze minutes exactement. Le contrôle spirométrique est poursuivi. A la quinzième minute, nouvelles prises de sang pour R.A. et azotémie. Prélèvement de la solution piège de KOH.

4° A une nouvelle origine des temps t_2 immédiatement consécutive et coïncidant avec la mise en place d'une nouvelle solution piège de KOH dans le flacon de barbotage, injection de la solution à 10 % ($\text{pH} = 8,7$ pour le lot utilisé) par la saphène au rythme de 40 gouttes par minute. La vitesse de perfusion est réglée par la surveillance de l'E.C.G. permettant un ralentissement immédiat si l'on constate l'apparition d'une bradycardie, d'une sous-dénivellation de ST ou une modification de T. L'inhalation du mélange O_2 + CO_2 est évidemment continuée.

Après quinze minutes exactement, nouveaux prélèvements de sang artériel pour dosage de la réserve alcaline et de l'urée sanguine. La solution de KOH est prélevée pour nouveau dosage du CO_2 expiré.

5° La perfusion des aspartates est maintenue au même rythme, cependant que l'animal est remis sur air libre. On vérifie les mesures

ventilatoires. Puis, on arrête la perfusion et l'on pratique les derniers contrôles ventilatoires.

RESULTATS

Ils sont réunis dans le *Tableau IIa*. On peut les résumer en disant que :

1° Le contenu total du sang en CO_2 , qui s'élève sous l'influence de l'hypercapnie, s'abaisse de façon continue² sous l'influence de la perfusion des sels de l'acide aspartique (bien que la solution soit alcaline), alors que la composition du mélange inhalé reste constante.

2° Le volume ventilé diminue.

3° La quantité totale de CO_2 expiré dans le même temps (quinze minutes) semble diminuer.

Ces variations correspondent bien à l'injection des aspartates car un contrôle a été réalisé ; à l'insu des expérimentateurs, une perfusion de soluté de chlorure de sodium isotonique a été substituée à celle des aspartates : les constantes recherchées pendant le quart d'heure d'essai ont été identiques à celles observées pendant le quart d'heure témoin.

DISCUSSION

La diminution de la ventilation n'est pas due à l'action dépressive de l'ion Mg^{++} ou à l'hypercapnie : le contenu total du sang en CO_2 (réserve alcaline) diminue, montrant non seulement qu'il n'y a pas de rétention de ce CO_2 (comme le commanderait une dépression respiratoire), mais que cette chute de la réserve alcaline accompagne une chute de l'excrétion pulmonaire de CO_2 , ce qui élimine une acidose métabolique où cette excrétion serait accrue.

Rien ne nous a d'ailleurs permis dans les protocoles expérimentaux réalisés par ailleurs de supposer que les aspartates étaient acidosants. Le pH de la solution utilisée dans ce cas était d'ailleurs de 8,7.

Cependant, à examiner les chiffres de plus près, on constate qu'il existe dans cette série deux groupes homogènes distincts, l'un de 4, l'autre de 6 chiens, 2 animaux étant intermédiaires, les 4 restants étant inutilisables par manque de certains résultats (*Tableau IIb*). Dans le premier groupe (4 animaux), les quantités de CO_2 ventilées pendant le quart d'heure d'hypercapnie témoin sont importantes ; ces quantités augmentent encore pendant la perfusion d'aspartates où les chutes de la réserve alcaline sont toujours faibles (de 2 à 5 volumes).

(²) Une exception : chien n° 7, où il reste égal à lui-même.

TABLEAU II₄

Chiffres de la réserve alcaline (en volumes pour cent), de l'urée sanguine (en grammes pour mille) et du CO₂ total expiré (en volumes) avant, pendant l'hypercapnie provoquée et pendant l'hypercapnie avec perfusion d'aspartates (solution à 10 %).

N° des animaux	Avant CO ₂		Equilibration sous CO ₂		Après 15 minutes sous CO ₂			Après 15 minutes sous CO ₂ + injection aspartate		
	R.A. en V	U.S. en ‰	R.A. en V	U.S. en ‰	R.A. en V	U.S. en ‰	CO ₂ expiré (volume)	R.A. en V	U.S. en ‰	CO ₂ expiré (volume)
1	51	0,40	66	0,35	70	0,40	4.500	67	0,40	5.250
2	49	0,30	58	0,35	61	0,35	2.850	57	0,35	2.400
3	60	0,35	65	0,35	69	0,50	1.800	59	0,50	1.500
4	50	0,45	65	0,35	69	0,40	3.750	66	0,40	4.200
5	55	0,35	66	0,30	75	0,30	3.150	72	0,30	3.375
6	47	0,30	63	0,25	65	0,30	2.210	59	0,30	1.600
7	58	0,60	66	0,65	67	0,65	5.250	67	0,60	4.845
8	58	0,30	71	0,30	87	0,35	950	75	0,40	795
9	55	0,30	67	0,35	69	0,35	1.140	64	0,40	960
10	54	0,35	63	0,35	67	0,40	1.270	64	0,45	624
11	53	0,50	64	0,45	66	0,35	666	65	0,40	760
12	40		54					54		
13	48	0,35	62	0,4				62	0,45	
14	48	0,33	56	0,30				42	0,32	
15	62	0,42	64	0,50	66	0,55		59	0,50	
16	51	0,40	66	0,35	70	0,35	4.500	67	0,35	5.250
Moyenne	52,3	0,38	62,8	0,37	69,7	0,36	3.919	62,3	0,41	2.628

TABLEAU IIb

Variations du volume de CO_2 expiré (en volumes), de la réserve alcaline (en volumes pour cent) et de l'« urée » dosée à l'hypobromite (en g pour mille) pendant l'établissement de l'hypercapnie (y compris le 1/4 d'heure témoin) et l'hypercapnie sous perfusion d'aspartates. (Les volumes expirés concernent les deux quarts d'heure, témoin et essai ; temps chronométré.) Pour les chiens 11 et 7, II pour le 7).

	Mise sous CO ₂			1/4 d'heure sous aspartates			
		Volume de CO ₂ expiré	Augmentation de la R.A.	Variation de « l'urée »	Volume de CO ₂ expiré	Chute de la R.A.	Variation de « l'urée »
Groupe I	1	4.500	15	0	+ 750	3	0
	16	4.500	15	- 0,05	+ 750	3	0
	4	3.750	15	- 0,05	+ 450	5	0
	5	3.150	15	- 0,05	+ 225	3	0
Inter- médiaires	11	666	11	- 0,15	+ 94	2	+ 0,05
	7	5.250	8	+ 0,05	- 405	0	- 0,05
Groupe II	10	1.270	9	+ 0,05	- 646	3	+ 0,05
	6	2.210	16	0	- 610	7	0
	2	2.850	12	+ 0,05	- 450	4	+ 0,05
	3	1.800	9	+ 0,15	- 300	10	+ 0,15
	8	950	13	+ 0,05	- 155	12	+ 0,05
	9	1.140	12	+ 0,05	- 180	5	+ 0,05

L'urée sanguine diminue pendant l'établissement de l'hypercapnie, reste inchangée pendant l'hypercapnie traitée³.

Dans le second groupe (6 animaux), les résultats sont strictement inversés : relativement peu de CO₂ ventilé pendant l'hypercapnie traitée, chute plus importante de la réserve alcaline (3 à 12 volumes); l'urée sanguine augmente toujours pendant la création de l'hypercapnie, ne diminue jamais pendant l'hypercapnie traitée.

Ainsi, les animaux qui pendant l'hypercapnie témoin ventilent beaucoup de CO₂ continuent à le faire pendant la perfusion d'aspartates et chutent peu leur réserve alcaline ; *tout se passe comme si l'hypercapnie était essentiellement compensée par une ventilation efficace.*

Il en va tout autrement des animaux du second groupe chez qui les aspartates provoquent en même temps qu'une chute du CO₂ expiré, une chute de la réserve alcaline : *tout se passe comme si une partie du CO₂ était métabolisée.*

La comparaison des urées sanguines des deux groupes renforce cette opinion. En effet, le dosage a été effectué par la méthode à l'hypobromite ; moins spécifique que la méthode à l'uréase, elle dose, en même temps que l'urée, un certain nombre de corps ammoniacaux [106, p. 114] dont très probablement le carbamyl phosphate (ou des corps analogues).

Or, dans le premier groupe, pendant que s'établit l'hypercapnie, cette urée chute dans le sang. L'anurie étant confirmée, il ne peut s'agir que d'une dilution (augmentation de la masse sanguine) ou d'une chute de composés azotés dosés avec l'urée, les réactions de formation de cette dernière étant irréversibles. L'augmentation de la masse sanguine est peu probable, le volume injecté par la perfusion étant minime ; l'hyperventilation d'autre part soustrait par évaporation pulmonaire une quantité d'eau importante qui provoquerait plutôt une hémoco-concentration. Les variations inverses observées chez les animaux du second groupe qui ventilent moins plaident encore dans ce sens. Force est alors d'admettre que, dans ces conditions, l'hypercapnie compensée par une excrétion ventilatoire efficace de CO₂ est accompagnée d'une chute de composés azotés dosés avec l'urée. Lors-

(³) Les variations de l'urée sanguine sont faibles. Cependant, il était difficile de supposer une variation importante en quart d'heure. D'autre part, les dosages ont tous été effectués par la même personne, dans les mêmes conditions. Or, ces deux séries de chiffres que nous proposons sont homogènes pour l'ensemble des résultats et pas seulement pour l'urée. Une élimination urinaire est exclue, les animaux sondés étant anuriques pendant toute la durée de l'hypercapnie. Enfin, étant donné la diffusion de l'urée à toute l'eau organique, cette faible variation de concentration correspond en fait à une forte variation de la quantité d'urée.

qu'au contraire la ventilation semble difficilement compenser cette hypercapnie, ces mêmes composés augmentent⁴. La réserve alcaline au contraire augmente plus lorsque l'hyperventilation de CO_2 est importante, moins lorsqu'elle est faible ; elle varie donc en sens inverse des composés azotés (*Tableau IIb*). (Les animaux 7 et 11 représentent des cas intermédiaires, intriqués, dont les résultats sont plus difficilement interprétables, mais non contradictoires ; les chiffres sur lesquels portent les contradictions sont d'ailleurs les mêmes, bien que les variations en soient de sens opposé ; le chien 7 a au départ une « urée » anormalement élevée.)

Ainsi donc, l'hypercapnie entraîne chez certains animaux une excrétion ventilatoire importante de CO_2 , avec augmentation importante de la réserve alcaline et chute des composés azotés du sang ; chez les autres, au contraire, l'excrétion pulmonaire est faible, l'augmentation de la réserve alcaline aussi, mais les composés azotés augmentent nettement.

Tout se passe donc comme si dans le premier cas l'excrétion du CO_2 se faisait par voie prédominante pulmonaire, dans le second également par voie métabolique, l'augmentation des composés azotés correspondant à l'augmentation du couplage $\text{CO}_2 - \text{NH}_3$.

Il n'est pas possible de dire actuellement lequel des phénomènes (ventilatoire ou métabolique) conditionne l'autre ou s'ils sont concomitants.

Or, sur ces deux groupes, les aspartates agissent différemment. Ils sont peu actifs sur les perturbations du premier, la chute de la réserve alcaline est faible, la quantité de CO_2 expirée déjà considérable pendant le quart d'heure témoin augmente encore, les composés azotés sont stabilisés⁵.

Dans le second, au contraire, la chute de la réserve alcaline est plus importante, la quantité de CO_2 expirée est toujours plus faible que celle du quart d'heure témoin, pourtant déjà faible, les composés azotés restent stables ou augmentent.

Tout se passe donc comme si l'apport de sels de l'acide aspartique permettait une meilleure détoxification métabolique du CO_2 par

(⁴) Le chien n° 6 semble représenter une exception dans ce groupe. Sa réserve alcaline augmente pendant l'hypercapnie témoin plus que celle des animaux du premier groupe. Mais il faut remarquer qu'il est le seul de ce deuxième groupe à n'avoir pas augmenté ses composés azotés non uréiques, ce qui confirme le balancement entre ces composés et la réserve alcaline.

(⁵) Mais ne chutent plus, ce qui indique peut-être une faible action des aspartates, comme le laisseraient penser les chiens 7 et 11.

formation de composés de type carbamyl phosphate ⁽⁶⁾ et ceci d'autant plus que cette voie inhabituelle est déjà utilisée. Il est alors loisible de penser que l'apport d'un substrat indispensable (l'acide aspartique) permet à une réaction biochimique de prendre une efficacité qu'elle ne possédait pas en sa relative carence (eu égard aux besoins du moment).

Par contre, et étant donné ce rôle de substrat, l'acide aspartique semble incapable d'intervenir sur un processus enzymatique pour modifier le sens de son action (premier groupe).

Cette expérimentation suggère que les sels de l'acide aspartique puissent agir dans certaines hypercapnies (aiguës ou chroniques) pour permettre une évacuation extra-pulmonaire de CO_2 . Elle suggère surtout l'intérêt d'une exploration métabolique chez ces mêmes hypercapniques. La comparaison des urées dosées par les méthodes à l'hypobromite et à l'uréase (ou au xanthidrol) permettrait peut-être (en corrélation avec l'étude de l'excrétion pulmonaire de CO_2 et de l'ammoniémie) de préciser certains points obscurs.

Enfin, l'existence d'une élimination métabolique du CO_2 , conçue d'abord dans le cadre du métabolisme de l'ion ammonium, si elle se confirme sur l'organisme entier, ouvre la porte à de nombreuses interprétations physiologiques et physio-pathologiques.

(⁶) Le carbamyl phosphate est classiquement présent dans les globules et non dans le plasma.

B² - LE CYCLE DE L'ORNITHINE ET DE L'UREE

L'ION AMMONIUM

La terminologie qui concerne l'ion ammonium est difficile à utiliser [72]. L'ammoniaque liquide, dont il ne sera pas question ultérieurement, correspond à la formule NH_4OH ; le gaz ammoniac à NH_3 ; l'ion ammonium à NH_4^+

Le dosage par diffusion, généralement utilisé en biologie, mesure la quantité de gaz NH_3 dégagé du liquide organique étudié par déplacement de l'ion ammonium NH_4^+ .

Les quantités obtenues sont habituellement exprimées en γ d' NH_3 libéré/ml (ou en mg %).

Il est ainsi loisible d'utiliser l'un ou l'autre terme. Par commodité typographique, nous avons choisi d'employer la forme NH_3 bien qu'en toute rigueur NH_4^+ soit la forme, correspondant à l'ion ammonium, qui est probablement métabolisée.

L'acide aspartique intervient dans le cycle de l'urée en un autre point que la formation de l'acide carbamyl aspartique. Par transamination avec la *citrulline*, il donne naissance à l'arginine : cette réaction se situe dans le foie et le rein. Or l'arginine absorbée par voie intestinale, comme celle synthétisée, est transformée par le foie en ornithine et urée. L'ornithine ainsi régénérée reforme avec l'acide carbamyl aspartique la citrulline qui réenclenche le cycle. En l'absence de la synthèse rénale, l'arginine risquerait donc, malgré les apports (qui, en fait, ne sont des apports que d'ornithine), de ne pas être maintenue à un taux suffisant dans les humeurs [11]. Or, elle est indispensable à la nutrition cellulaire, étant présente dans toutes les protéines. Et c'est à l'acide aspartique qu'incombe en partie la synthèse rénale de l'arginine.

On peut donc penser que, dans le cycle de l'ion ammonium, l'acide aspartique intervient plusieurs fois :

1° En permettant dans le foie la détoxification de l'ion ammonium formé par la flore intestinale ammoniogène.

2° En jouant éventuellement le même rôle que l'acide glutamique vis-à-vis de la glutamine, l'asparagine représentant une forme de transport, non toxique, de l'ion ammonium.

3° En facilitant surtout le fonctionnement du cycle hépatique ou plus exactement hépato-rénal de la formation d'urée à partir du carbamyl phosphate, ou même de l' NH_3 circulant. Une partie de l' NH_3 formé par le rein revient en effet dans la circulation générale ; le sang de la veine rénale est toujours moins riche en glutamine, mais plus riche en ions ammonium que celui de l'artère.

Dans le traitement des perturbations cliniquement reconnues du métabolisme de l'ion ammonium, c'est-à-dire des comas hépatiques, l'acide glutamique et plus récemment l'arginine ont seuls été utilisés. L'acide aspartique n'avait, à notre connaissance, jamais été employé.

Avant d'en faire l'étude clinique, nous avons donc réalisé un certain nombre de protocoles expérimentaux visant tous à augmenter, soit par apport exogène, soit par surproduction endogène, la quantité d'ions ammonium de l'organisme et à tester l'efficacité des sels de l'acide aspartique contre cette intoxication.

I. — INTOXICATION AIGUE PAR LE CINH_4

Chez le rat, à dose convenable, le chlorure d'ammonium provoque après des crises convulsives la mort des animaux [139].

TECHNIQUE

Toutes les injections ont été pratiquées par voie intra-péritonéale chez le rat de race Wistar (250 à 350 g) (89 animaux au total).

1° L'intoxication a été réalisée à partir de 3 solutions de chlorure d'ammonium fraîchement préparées, à 4 %, 5 %, 6 %, pour que les volumes restent comparables. Trois doses : 1,20 g/kg, 1,50 g/kg, 1,80 g/kg, ont été étudiées sur 9 rats par dose. Pour chacun d'eux on a noté le temps écoulé entre l'injection de CINH_4 et la première crise convulsive d'une part, la mort — appréciée par arrêt des battements cardiaques — d'autre part.

2° Neuf animaux ont ensuite reçu 1,80 g/kg de CINH_4 et 3 g/kg de la solution à 10 %. L'intervalle séparant les deux injections a varié de cinq minutes en cinq minutes, de zéro à trente minutes, l'injection des sels de l'acide aspartique précédant celle de CINH_4 . On a ainsi déterminé le délai entre les deux injections qui procure la meilleure protection : environ vingt minutes.

3° Le délai précisé, le premier protocole d'intoxication a été reproduit (3 séries de 9 animaux). Mais l'injection d'une dose type de 3 g/kg d'aspartates a précédé de vingt minutes celle du chlorure

d'ammonium. Parallèlement à chaque série, un animal témoin n'a pas reçu cette injection préalable pour vérifier que les conditions réalisées dans le premier protocole étaient bien respectées.

4° Pour préciser le mécanisme de la protection observée après injection des sels de l'acide aspartique, il a été recherché :

- a) L'action d'un mélange de lactate de potassium et de sulfate de magnésium aux mêmes doses, à la même concentration en potassium et magnésium que les sels de l'acide aspartique. Ce mélange a été injecté au même moment que le chlorure d'ammonium (1,50 g/kg : 9 animaux + 2 témoins).
- b) Pour éliminer la participation éventuelle de l'acidose, l'action d'une solution à 2,5 % de CO_3HNa , injectée au même moment et au même volume que le chlorure d'ammonium (2,50 g/kg de CO_3HNa pour 1,50 g/kg de ClNH_4) (9 animaux + 2 témoins).

RESULTATS

Ils sont résumés dans le *Tableau III*.

L'injection intra-péritonéale de ClNH_4 provoque, après une phase d'agitation variable avec la dose, la classique crise convulsive suivie plus ou moins rapidement de la mort. C'est le début, très brutal, de cette crise qui a servi de repère pour les temps notés « première convulsion ».

On voit que :

1° Comme il était prévisible, les délais d'apparition de la première crise convulsive et de la mort sont d'autant plus courts que la dose de ClNH_4 injectée est plus forte. Le délai d'apparition de la première crise convulsive est plus précis que celui de la mort. Les sels de l'acide aspartique allongent considérablement ces délais.

2° Les sels de potassium et de magnésium sous forme de lactate et de sulfate procurent une protection relative, nette par rapport aux témoins, mais beaucoup moins importante que celle procurée par les sels de l'acide aspartique.

3° Le bicarbonate de soude, aux doses indiquées, ne modifie pas les délais d'apparition de la première crise convulsive (aucune différence significative avec les témoins), mais allonge le délai de mort. Le rôle de l'acidose dans le mécanisme des accidents observés n'est donc pas dominant.

4° L'action possible de l'acide aspartique n'a pu être étudiée. Sa très faible solubilité amène à injecter des volumes considérables (60 ml) pour obtenir la même dose/kg qu'avec les sels.

A titre d'essai, cependant, l'acide aspartique a été injecté à 8 animaux (+ 2 témoins). La dose était de 1/10^e de celle apportée par les sels. L'injection a précédé de zéro minute, dix minutes, quinze minutes, vingt minutes (2 animaux chaque fois) celle de chlorure d'ammonium. Aucune différence du délai d'apparition de la première crise convulsive et de la mort n'a été constatée par rapport aux témoins.

TABLEAU III

Délai d'apparition de la première crise convulsive et de la mort après intoxication par le

CINH₄ avec ou sans injection de sels de l'acide aspartique. L'écart type $\sigma \sqrt{\frac{\sum d^2}{(n-1)}}$ figure

à côté du chiffre moyen de chaque série. La probabilité obtenue par le test de STUDENT est dans tous les cas comprise entre 0,01 et 0,001 ou supérieure à 0,001 sauf pour la différence entre l'apparition de la première crise convulsive des témoins et des animaux sous bicarbonate.

		Temps témoin CINH ₄	Temps CINH ₄ + aspartate	Temps CINH ₄ + solution (lactate de K-SO ₄ Mg	Temps CINH ₄ + bicarbonate
1,20 g/kg	Première convulsion	6'30" ± 2'25"	23' ± 7'30"		
	Mort	10' ± 5'10"	33' ± 13'50"		
1,50 g/kg	Première convulsion	4'30" ± 50"	12'30" ± 3'55"	6'10" ± 1'15"	4'15" ± 55"
	Mort	6'10" ± 1'15"	19'40" ± 7'10"	9'55" ± 3'10"	8'40" ± 1'40"
1,80 g/kg	Première convulsion	3'15" ± 50"	8'30" ± 1'58"		
	Mort	4' ± 30"	12' ± 4'25"		

II. — L'AMMONIÉMIE

Les variations de l'ammoniémie constituent un test relativement précis, encore que leur interprétation soit discutée.

TECHNIQUE [32, 46]

Les pharmaciens de l'équipe ont mis au point une mesure qui, si elle n'a rien d'original quant au principe, nous satisfait par les manipulations simples qu'elle exige, par sa relative rapidité, la précision suffisante de ses résultats et la possibilité de la réaliser en série.

PRINCIPE

La diffusion de l'ammoniac est réalisée dans la micro-cloche préconisée par LE MOAN pour le dosage de l'oxyde de carbone dans le sang. Une nacelle repose sur trois ergots situés sur les parois de la cloche, laquelle est rendue hermétique par une plaque rodée amovible.

Le principe du dosage de l'ammoniac par diffusion énoncé par SCHLOSING, adapté par NEUBAUER pour l'urine, a été réalisé sous le nom de micro-Schlosing par FLEURY. Une étude complète a été réalisée par CONWAY pour effectuer le dosage par diffusion, dans le sang en particulier. SELIGSON et HIRAHACA ont mis au point à leur tour une technique minutieusement vérifiée.

L'alcali nécessaire pour déplacer l'ammoniac doit être suffisamment fort pour y parvenir, mais suffisamment faible pour ne pas hydrolyser différents composants du sang capables de libérer l'ammoniac, l'urée par exemple. La solution saturée de carbonate et bicarbonate de potasse remplit ces conditions. L'ammoniac diffusant dans la cloche est piégé par de l'acide sulfurique dilué, dans la nacelle. Il suffit alors de doser par colorimétrie avec le réactif de NESSLER. Le temps de diffusion est un des points importants de l'opération. A température du laboratoire, celle-ci semble à peu près complète à partir de trente minutes, et la meilleure entre quarante et soixante minutes. Au bout de quatre-vingt-dix minutes, comme l'a signalé CONWAY, la quantité d'ammoniac diffusé est inférieure. L'étude du temps optimum de diffusion nous a conduit à choisir quarante-cinq minutes. Il faut éviter naturellement la présence d'ammoniac dans les réactifs et l'atmosphère dans laquelle le dosage est réalisé. Il faut procéder au dosage le plus vite possible, la quantité d'ammoniac augmentant dans le sang de façon croissante avec le temps. Un délai d'un quart d'heure entre le prélèvement et le dosage n'apporte pas d'erreur notable, mais semble ne pas devoir être dépassé.

TECHNIQUE

Un millilitre de SO_4H_2 N/500 est placé dans la nacelle. A 5 ml de sang recueilli sur des traces d'héparine placés au fond de la cloche immédiatement après prélèvement, sont ajoutés 3 ml de solution saturée de carbonate et bicarbonate de potassium ; agitation ; la nacelle est posée sur les ergots. La cloche est fermée par la plaque rodée enduite d'un peu de vaseline. Diffusion de quarante-cinq minutes à température du laboratoire. Après ce temps, la cloche est ouverte, la nacelle retirée. A la solution sulfurique, est ajouté 1 ml de réactif de NESSLER. La coloration obtenue est lue au colorimètre après cinq minutes. La courbe d'étalonnage est obtenue par coloration au réactif de NESSLER de solutions contenant 1, 2, 5, 10, 20 γ d'ammoniac (NH_3) par millilitre sous forme d'oxalate d'ammonium par exemple. La lecture de la coloration nécessite un écran bleu-vert (environ 415 $\text{m}\mu$). Un témoin, dont on tient compte à la lecture colorimétrique, est réalisé en ajoutant 1 ml de réactif de NESSLER à 4 ml d' SO_4H_2 N/500.

Les résultats peuvent être rendus en γ d'ammoniac (NH_3) par millilitre de sang. De nombreux dosages effectués par cette méthode, sur l'homme et sur l'animal, ont montré que l'ammoniémie est normalement comprise entre 0,2 et 0,5 γ /ml de sang. Exceptionnellement, le dosage a révélé des ammoniémies nulles. Par contre, sur les animaux anesthésiés aux barbiturates, des taux de l'ordre de 1 γ à 1,5 γ se rencontrent fréquemment.

III. — HYPERAMMONIÉMIE PAR INJECTION DE CINH_4

Elle a été ici encore réalisée par le chlorure d'ammonium, à doses moindres. Pour faciliter le dosage, le matériel animal était cette fois le lapin et non plus le rat [141].

TECHNIQUE

L'étude a été conduite selon le protocole suivant :

- Anesthésie I.V. au Nembutal vétérinaire à 0,65 %.
- Dénudation d'une artère fémorale. Mise en place d'un cathéter pour prélèvement. Dosage initial.

— Injection dans la veine marginale de l'oreille d'une solution préparée extemporanément de chlorure d'ammonium, 10 ou 20 cg/kg suivant les cas, dilués dans 5 ml d'eau distillée, poussés en deux à quatre minutes suivant les variations de la ventilation.

— Chez les animaux traités, injection immédiatement après, par la même veine, de 10 ml de la solution à 10 % en trois minutes environ.

— Prélèvement de 4 ml de sang artériel sur héparine, cinq, dix et vingt minutes après la fin de l'injection de chlorure d'ammonium. Dosage de l'ammoniémie.

Au total, 41 lapins dont 36 seulement ont été retenus, les autres ne répondant pas aux conditions expérimentales comme il sera dit ultérieurement.

RESULTATS

Ils sont exprimés dans le *Tableau IV*.

La valeur importante des écarts-type reflète l'impression, ressentie en cours d'expérimentation, que, pour obtenir une flèche comparable d'hyperammoniémie chez les témoins, il faudrait trouver, par tâtonnement, la dose adéquate ; la dose par kilo ne semble pas assez rigoureuse.

On voit cependant que la flèche d'hyperammoniémie provoquée par l'injection de ClNH_4 est nettement réduite par les sels de l'acide aspartique dans le lot des animaux recevant 10 cg/kg et pour les deux premiers temps cinq et dix minutes. Pour le lot recevant 20 cg/kg au contraire, la correction qu'apportent les sels de l'acide aspartique n'est pas significative. L'action des ions K et Mg est éliminée par l'étude de 6 animaux traités par une solution de lactate de K, sulfate de Mg contenant, dans le même volume de 10 ml, la même quantité d'ions K et Mg que les sels de l'acide aspartique (*Tableau V*).

Pour le lot recevant 20 cg/kg, au contraire, la correction qu'apportent les sels de l'acide aspartique n'est pas significative.

Or, dans le *Tableau IV*, l'ammoniémie aux trois temps (cinq, dix et vingt minutes après l'injection) est donnée pour chaque animal, par différence avec le taux de départ (temps 0). Cette présentation indique donc la variation de l'ammoniémie et demande quelques explications.

L'existence de deux lots (10 et 20 cg/kg) n'est pas due à une exploration systématique. Elle a été imposée par les conditions de l'expérimentation. Il se trouve en effet que la première série étudiée,

TABLEAU IV

Valeur (en γ/ml) des variations moyennes d'ammoniémie observées avec les quatre lots d'animaux, 10 et 20 cg, témoins et traités, aux trois temps 5, 10 et 20 minutes

après l'injection de CINH_4 . L'écart-type $\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{(n-1)}}$ est donné à côté du chiffre de la moyenne. La probabilité P (résultant du test de STUDENT), indique une différence significative pour les seules valeurs 5 et 10 minutes des animaux recevant 10 cg/kg

	5 mm	10 mm	20 mm
10 cg/kg			
Témoins	3,4 $\pm$ 2,1	2,8 $\pm$ 2,45	1,3 $\pm$ 1,4
Traités aspartate	1,40 $\pm$ 0,7	0,3 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 1,6
Comparaison de ces résultats (test de STUDENT)	P = 0,02	0,01 < P < 0,02	P > 0,9
20 cg/kg			
Témoins	4,7 $\pm$ 2,95	4 $\pm$ 2,55	1,7 $\pm$ 3,1
Traités aspartate	4,6 $\pm$ 1,43	3 $\pm$ 1,5	1 $\pm$ 1
Comparaison de ces résultats (test de STUDENT)	P > 0,9	P > 0,1	P > 0,1

qui a reçu 10 cg/kg, était composée d'animaux malades, « anormaux » : en jeûne, infectés, parasités (coccidiose), ayant servi auparavant pour des tests de pyrogènes. Les premiers essais réalisés avec la même dose chez des animaux neufs n'ont donné aucune flèche appréciable d'hyperammoniémie, ce qui correspond aux 5 animaux éliminés de l'expérimentation. Le clocher est réapparu chez les animaux sains pour une dose double (20 cg/kg).

Il n'existe pas de différence significative entre les valeurs des variations d'hyperammoniémie cinq minutes après l'injection des animaux témoins recevant 10 et 20 cg/kg (Tableau VI).

TABLEAU V

Comparaison des ammoniémies (en γ/ml) au départ et 5 minutes après l'injection de 10 cg/kg de ClNH_4 chez deux lots d'animaux traités aux sels de l'acide aspartique d'une part, et de l'autre à une solution de 1,5 ml de lactate de K à 20 % et 3,3 ml de sulfate de Mg à 15 % dissous dans 10 ml d'eau distillée. Elle est équivalente en K et Mg à la solution de sels de l'acide aspartique. Il n'existe pas de différence entre les ammoniémies de départ des deux lots. Les conditions expérimentales sont comparables. Il existe une différence hautement significative, par contre, entre les temps 5 minutes après l'injection. Parmi les animaux traités par le mélange lactate-sulfate, un est mort entre la dixième et la vingtième minute, un autre entre la cinquième et la dixième minute ; les autres (4), aux alentours de la cinquième minute. Les cations employés ne sont pas responsables isolément des effets observés.

	<i>Lactate sulfate</i>	<i>Aspartate</i>	<i>Comparaison (test de STUDENT)</i>
Ammoniémie de départ ..	$0,8 \pm 0,2$	$1 \pm 0,8$	$P > 0,1$
Ammoniémie 5 min.	$4,9 \pm 2$	$1,4 \pm 0,7$	$P < 0,01$

TABLEAU VI

Comparaison des moyennes de variations d'hyperammoniémie (en γ/ml) cinq minutes après l'injection :

- A : Chez des animaux témoins recevant 10 et 20 cg/kg de ClNH_4 . Il n'existe pas de différence significative entre les résultats.
- B : Chez les animaux traités, la différence, hautement significative, montre que les sels de l'acide aspartique réduisent l'ammoniémie du lot malade (ayant reçu 10 cg/kg) et n'ont que peu d'action sur le lot ayant reçu 20 cg/kg

	<i>A</i>	<i>B</i>
Témoins 10 cg/kg	$3,24 \pm 2,1$	
Témoins 20 cg/kg	$4,7 \pm 2,9$	
Comparaison (test de STUDENT) .	$P > 0,1$	
Aspartate 10 cg/kg		$1,4 \pm 0,7$
Aspartate 20 cg/kg		$4,6 \pm 1,43$
Comparaison (test de STUDENT) .		$P < 0,001$

Cette différence entre les deux lots se trouve confirmée par la valeur des ammoniémies de départ dont la moyenne est résumée dans le *Tableau VII*. Les lapins « anormaux » ont une ammoniémie de départ « anormale ». Les lapins neufs, au contraire, présentent un taux habituel. Quel que soit le trouble métabolique envisagé pour expliquer ces valeurs anormales, on voit que l'impression clinique était vérifiée : la dose par kilo est trop approximative ; la variation de l'ammoniémie dépend de l'état de l'organisme auquel on injecte le chlorure d'ammonium. Certains animaux n'ont pu survivre, même avec 10 cg/kg, qu'à la condition d'être placés sous ventilation artificielle. Il est bien évident que les animaux traités et les témoins ont été choisis dans les mêmes lots, ce que confirment les valeurs des ammoniémies de départ (*Tableau VII*).

TABLEAU VII

Comparaison deux à deux des ammoniémies de départ (en γ /ml) des quatre séries étudiées. Avec la technique employée, l'ammoniémie est considérée comme normale de 0 à 0,5 γ , subnormale de 0,5 à 1 γ . Il existe une différence significative entre les valeurs des ammoniémies de départ des lapins ayant reçu 10 cg/kg et 20 cg/kg de ClNH_4 (témoins et traités). Ces deux lots (10 et 20 cg/kg) ne sont pas comparables. De plus, l'écart type des animaux (témoins et traités) recevant 20 cg/kg est beaucoup plus faible que celui de 10 cg/kg. Le lot de 20 cg/kg est nettement plus homogène, ce qu'explique l'excellent état général des animaux de ce groupe.

	10 cg/kg	20 cg/kg	Comparaison (test de STUDENT)
Témoins	1 $\pm$ 0,8	0,4 $\pm$ 0,3	P < 0,001
Traités	1,2 $\pm$ 0,85	0,3 $\pm$ 0,04	P < 0,001

En somme, deux lots d'animaux différents dans leur comportement biologique ont reçu, le premier 10 cg/kg de chlorure d'ammonium I.V., l'autre 20 cg/kg. Les ammoniémies de départ élevées confirment que le premier lot est anormal. Cependant, le clocher d'hyperammoniémie dans nos conditions expérimentales est le même chez les témoins des deux groupes.

Les sels de l'acide aspartique diminuent significativement le clocher d'hyperammoniémie des animaux anormaux et modifie peu celui des animaux sains (*Tableau IV*). Cette action ne semble pas due aux ions K et Mg contenus dans la solution.

DISCUSSION

Les courbes des valeurs absolues rendent mieux compte de l'évolution de l'ammoniémie et vont faciliter la discussion des résultats (fig. 4, 5, 6, 7).

Les sels de l'acide aspartique réduisent nettement le clocher initial des « anormaux ». Les principales constatations précédemment faites se retrouvent ici.

On voit de plus, qu'il existe deux grands types de courbes :

a) Après le clocher initial, la chute de l'ammoniémie peut se faire très rapidement vers le taux de départ. Le clocher peut être retardé chez les animaux témoins jusqu'à la dixième minute.

b) Après une chute rapide à la dixième minute, l'amenant parfois au-dessous du niveau de départ, l'ammoniémie reste en plateau ou même remonte légèrement. Cette évolution se rencontre presque exclusivement chez les animaux ayant reçu des sels de l'acide aspartique.

c) Il est apparu, chez les quelques animaux sains n'ayant reçu que 10 cg/kg de chlorure d'ammonium et sans sels de l'acide aspartique, non pas une élévation mais une chute de l'ammoniémie à la cinquième minute, suivie d'un plateau ou d'une remontée légère avec retour, à la vingtième minute, à la valeur de départ. Dans ce cas, le clocher initial existe avant la cinquième minute ; nous l'avons observé à la deuxième minute. L'allure oscillante de toutes ces courbes traduit sans doute la réaction de l'organisme à l'injection toxique, une régulation. S'il en est bien ainsi, les sels de l'acide aspartique semblent étaler dans le temps de ces oscillations en en diminuant l'amplitude. Mais il paraît certain que la détoxification de l'ion ammonium injecté dans la circulation est liée au métabolisme cellulaire (tissulaire ou hépatique) ; le « coup de fouet » que cette injection donne au métabolisme, la régulation qu'elle entraîne, expliquent l'hypoammoniémie rapidement apparue chez certains animaux, alors qu'on s'attendait à une hyperammoniémie. On peut conclure que les processus métaboliques sont chez ces derniers particulièrement efficaces. Ils sont encore suffisants, bien que les flèches soient plus étalées, chez la plupart des animaux de notre second groupe, et l'on conçoit que les sels de l'acide aspartique soient dans ces cas peu efficaces. L'action de ces sels deviendra éminemment favorable lorsqu'existent des troubles métaboliques (dont il est difficile de préciser la nature ; premier groupe expérimental). L'aspect de la courbe chez les animaux traités fait penser à une réaction d'équilibre. Il est possible en effet que les sels de l'acide aspartique permettent la formation à partir d'ammonium d'un composé (acide carbamyl aspartique par exemple ou asparagine), qui serait dissocié par la suite, ce qui expliquerait le plateau.

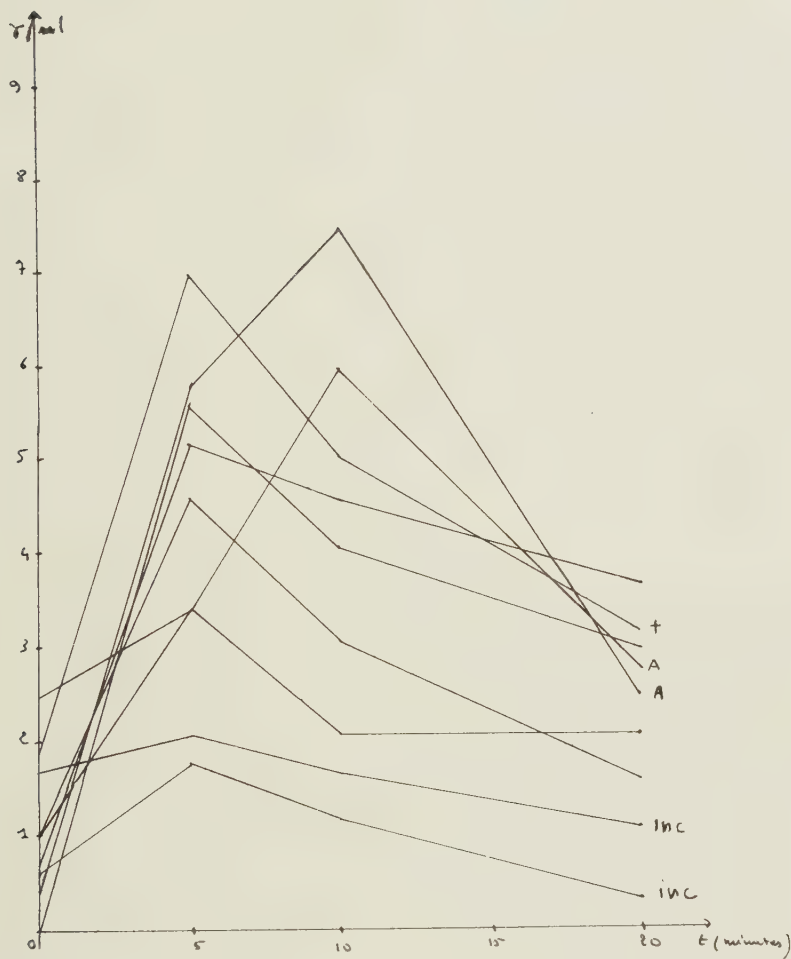


Figure 4

Evolution de l'ammoniémie (en γ/ml) de lapins recevant, par voie veineuse, 10 mg/kg de CINH_4 . (Les animaux des deux courbes inférieures n'ont pas reçu la totalité de la dose de CINH_4 : incident d'injection.)

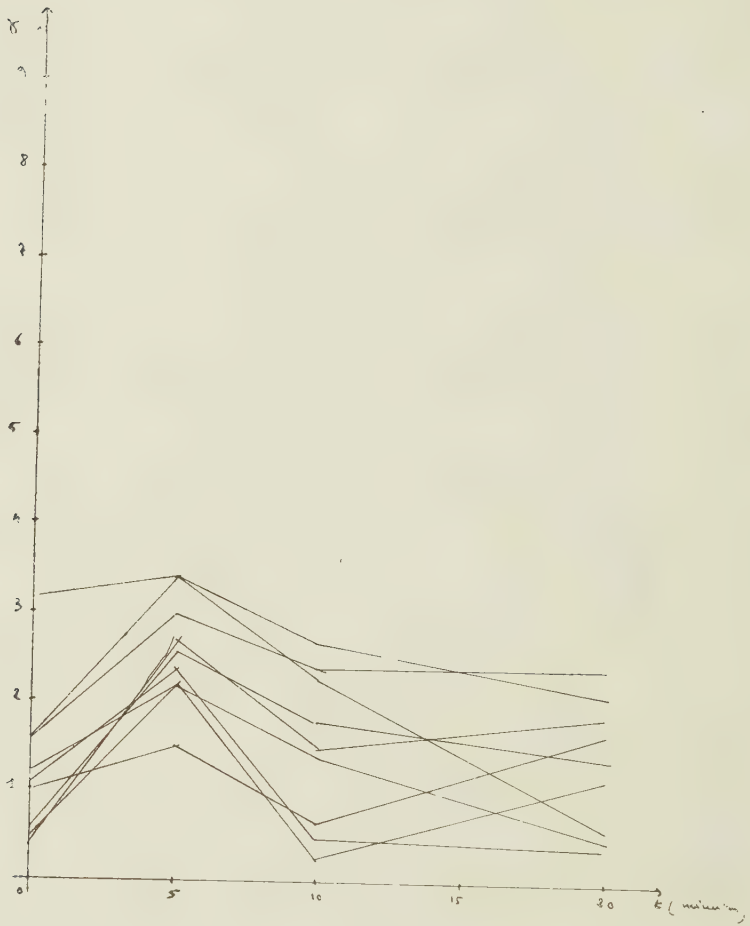


Figure 5

Evolution de l'ammoniémie (en g/ml) de lapins recevant par voie veineuse 10 mg/kg de CINH_4 et traités par 10 ml de la solution d'aspartate à 10 %.

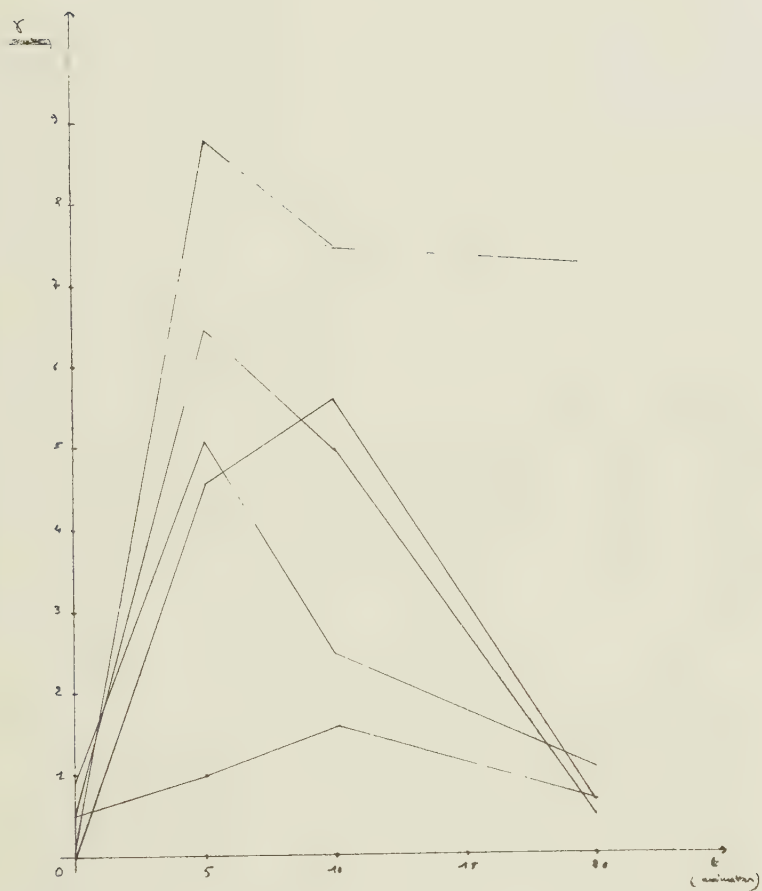
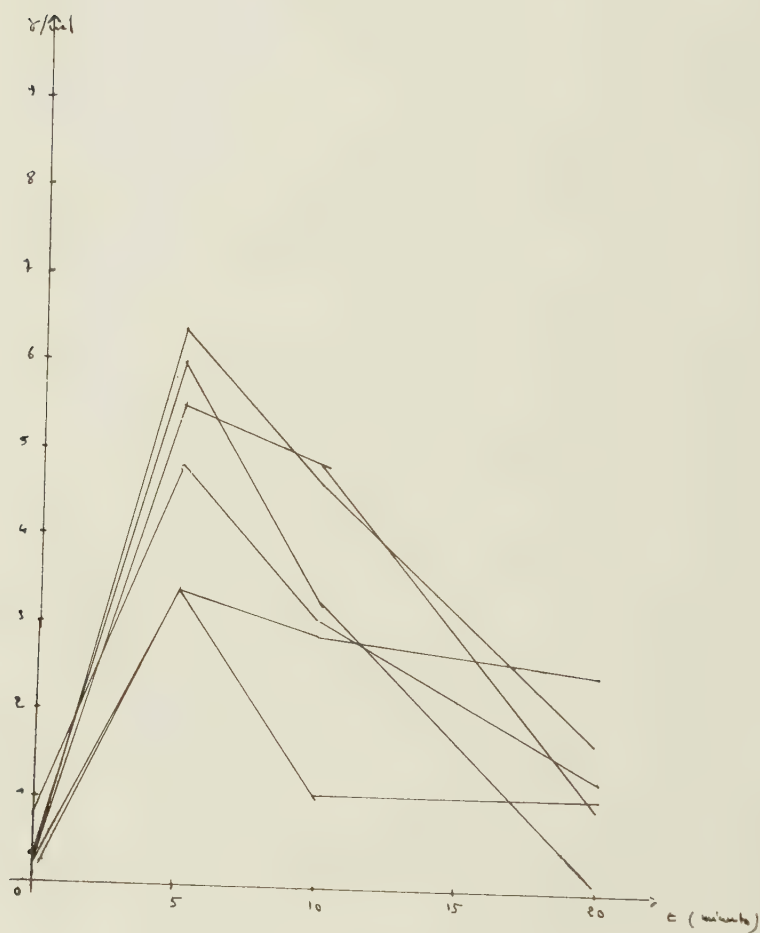


Figure 6

Evolution de l'ammoniémie (en γ/ml) de lapins recevant par voie veineuse 20 mg/kg de CINH_4



• Figure 7

Evolution de l'ammoniémie (en γ/ml) de lapins recevant par voie veineuse 20 mg/kg de CINH_4 et traités par 10 ml de la solution d'aspartates à 10 %.

IV. — HYPERAMMONIÉMIE PAR INGESTION DE PROTÉINES

L'apport alimentaire jouit en clinique d'un préjugé d'innocuité ; il est réputé « naturel ». Or, chez les malades graves nourris par sonde gastrique, H. LABORIT avait été frappé par le type des accidents souvent observés : nausées, ballonnement abdominal, diarrhée, puis état d'excitation avec délire auquel succède une somnolence et parfois un coma. Les accidents sont en général mis sur le compte de l'affection traitée, surtout en chirurgie digestive.

Le problème se retrouve avec acuité chez les brûlés graves. L'un d'eux a particulièrement attiré notre attention. Au cours de la deuxième semaine de traitement, ce malade alimenté par drip-feeding avec ration enrichie en protéines, eut sa posologie journalière en sels de l'acide aspartique brusquement réduite à deux comprimés de 500 mg par jour, alors qu'il en recevait jusque-là 8 comprimés. Très rapidement, les accidents précédemment signalés firent leur apparition. La reprise d'une posologie importante en aspartates les fit disparaître à nouveau. Ces faits qui se sont répétés à plusieurs reprises à quelques jours d'intervalle nous ont poussés à entreprendre une étude expérimentale [71].

TECHNIQUE

Douze chiens apparemment sains ont été utilisés ; cinq d'entre eux étaient œsophagostomisés pour assurer le maintien, plusieurs jours de suite, de la sonde duodénale. Pour les autres (7), la sonde a été mise en place par voie nasale et maintenue par un pansement. Nous avons utilisé les solutions de protéines habituellement employées chez nos malades : hydrolysats de protéines Dubernard, Trophysan Egic et hydrolysats Oberval. Les quantités administrées furent de 500 ml et, le plus souvent, d'un litre, passés à la vitesse de 60 g ou 120 g/mm.

RESULTATS

Sur ces 12 animaux, 6 ont une élévation de leur ammoniémie dans les deux heures qui suivent la fin de la perfusion (*Tableau VIII*).

Parmi les 6 autres, deux présentent une chute de leur ammoniémie ; quatre enfin ne varient pas, car la chute de 0,2 à 0,1 γ /ml n'est pas significative.

Sur les 6 animaux ayant présenté une élévation, quatre ont été soumis le lendemain à un même protocole expérimental, mais 10 ml de la solution à 10 % ont été ajoutés à la solution protéique (un avait entre temps arraché la sonde œsophagienne et un autre fut par erreur utilisé pour une autre expérimentation). Les résultats sont résumés dans le *Tableau VIII*.

TABLEAU VIII

Ammoniémies en γ /ml avant et après drip-feeding de solutions protéiques chez le chien, témoins et traités par aspartates

<i>Animaux témoins</i>	<i>Avant (en γ/ml)</i>	<i>Après (en γ/ml)</i>
1	0,3	1,7
2	0,2	0,6
3	0,4	4,2
4	0,5	2,5
5	0,6	2,1
6	0,3	1,25
7	0,2	0,1
8	0,2	0,1
9	0,7	0
10	0,4	0
11	0,1	0,1
12	0,1	0,1
<i>Animaux traités</i>		
3	6,3	1
4	0	0,7
5	0,4	0,2
6	1	0,2

DISCUSSION

L'apport massif de protides par voie digestive ne provoque pas constamment une hyperammoniémie. Il n'en provoque pratiquement pas chez les animaux normaux : nos animaux étaient sains en apparence. Mais l'injection intra-veineuse de CINH_4 à des lapins d'un lot apparemment homogène nous a donné des résultats du même ordre.

Nous retrouvons même chez deux chiens la chute de l'ammoniémie après apport de NH_3 ² que nous avons supposé chez le lapin être due à l'« excitation » des processus de détoxification.

Le type de la solution de protéine utilisée ne semble pas devoir être incriminé. Les trois que nous avons utilisées ont provoqué des hyperammoniémies en témoin. Il est alors intéressant de noter que l'adjonction d'un acide aminé (sous forme de sels) considéré comme non indispensable modifie l'utilisation de solutions équilibrées en leurs constituants.

L'hyperammoniémie malgré les sels de l'acide aspartique, de l'animal n° 4, est modérée par rapport au chiffre témoin de la veille.

Les animaux hyperammoniémiques ont, en général mais non constamment, présenté des vomissements et souvent de la diarrhée. Bien que le rythme de perfusion nécessaire à obtenir ce résultat soit beaucoup plus rapide que celui réalisé habituellement en clinique, nous retrouvons ici un équivalent mineur du symptôme digestif des accidents du drip-feeding.

Dans les élevages (porcs, en particulier), l'administration orale d'antibiotiques améliore nettement la croissance pondérale. Une expérimentation soigneuse a démontré qu'il existe une corrélation nette entre cette aptitude à l'engraissement et l'inhibition de la flore intestinale ammoniogène que réalisent ces antibiotiques, ou plus précisément sur la moindre production d'ammoniac que libère cette flore *in vitro* [90] et *in vivo* où le transport de NH_3 est très diminué [89]. Or, les animaux étudiés, engraisés, reçoivent un régime très riche en protides qui réalise approximativement l'équivalent chronique de l'expérimentation aiguë du drip-feeding. Avec les antibiotiques intestinaux, ni les lésions hépatiques et rénales, ni les réactions inflammatoires de la paroi intestinale, habituellement observées, ne sont retrouvées [35, 51]. Les expérimentateurs ont également été frappés de l'appétit nettement plus important des animaux traités³.

Dans ces conditions, les lésions intestinales des brûlés sur lesquelles LAGROT insistait encore récemment [78] sont-elles uniquement provoquées par la brûlure ; ou plutôt ne sont-elles pas entretenues par le régime imposé aux malades « pour leur bien » ? La suralimentation incontrôlée entraînerait une intoxication ammoniacale chronique.

(²) La flore ammoniogène intestinale libère des ions ammonium des protéines qu'elle dégrade. Ces ions ammonium passent dans la circulation porte [28].

(³) Les chiens porteurs d'une fistule d'Eck acceptent difficilement le régime carné nécessaire à provoquer les troubles nerveux (HAHN, SUEC, BALO, RIDELL et coll. *in* [22]).

parfois aiguë, préjudiciable, contre toute logique simpliste, à l'organisme qui la subit.

Cette interprétation nous semble confirmée par les observations cliniques postérieures. Nous avons, à partir de cette date, modifié notre attitude thérapeutique dans les suites de brûlures : emploi accru des sels de l'acide aspartique, désinfections intestinales périodiques à la néomycine (cf. *Chapitre V*, 7). Les résultats ont été spectaculaires et il n'a plus été nécessaire d'envisager l'installation de drip-feeding (nous ne l'aurions fait que la main forcée). Les malades ont volontiers accepté les régimes hypercaloriques et hyperprotidiques dont la prescription faisait auparavant le désespoir de nos infirmières.

V. — HYPERAMMONIÉMIE PAR CHOC HÉMORRAGIQUE

Il est actuellement reconnu que le syndrome décompensé comporte une vaso-constriction splanchnique et spécialement hépatique [36, 127]. D'où le regain des théories invoquant l'infection (à point de départ intestinal) [119] ou un facteur toxique (V.D.M. - ferritine) à l'origine de l'irréversibilité du choc. Or, la détoxification de l'ion ammonium s'accomplit en majeure partie dans le foie (cycle de l'ornithine et de l'urée). On peut donc penser que le choc décompensé s'accompagne d'une hyperammoniémie, ce qui a effectivement été constaté [145]. Pour juger l'efficacité possible des aspartates, nous avons choisi le choc hémorragique, bien standardisé, assez facile à mettre en œuvre [69].

TECHNIQUE

25 lapins ont subi la technique de WIGGERS [144]. Après anesthésie (somnifère intra-veineux, 0,5 ml/kg), une canule artérielle (fémorale) est reliée à un flacon vide hépariné dans lequel est recueilli la saignée. En faisant varier la hauteur du flacon, au-dessus du plan du cœur, la pression carotidienne, enregistrée au manomètre de LUDWIG, peut être maintenue aux environs de 40 mm de Hg.

Les échantillons de sang artériel sont recueillis au niveau de l'artère fémorale.

Un premier prélèvement est fait avant l'hémorragie, un second une heure après, alors que l'état de choc est évident, extériorisé par la réinjection rapide du sang du flacon.

Dix animaux ont été utilisés comme témoins. Dix autres ont reçu par voie intraveineuse une solution d'aspartate de K à 2,5 %. Parmi ces 10 animaux, 5 ont reçu 4 ml/kg de la solution, et 5 ont reçu 6 ml/kg. Cinq animaux ont reçu la solution à 10 % d'aspartate de K et de Mg, par voie intraveineuse, à la dose de 2,5 ml/kg, ce qui équivaut à la même quantité d'ions K que pour les animaux ayant reçu 4 ml/kg d'aspartate de K à 2,5 %.

RESULTATS

Ils sont réunis dans le *Tableau IX a*.

TABLEAU IXa

Influence du choc hémorragique sur l'ammoniémie (lapin). Les ammoniémies plus élevées qu'habituellement proviennent d'un laboratoire différent où les temps de diffusion et la température étaient autres, le principe restant le même

Lapin n°	NH ₃ γ/ml avant choc	Produit injecté	NH ₃ γ/ml après le choc
1	1,48	Néant (témoins)	2,44
2	1,10		2,00
3	1,60		1,70
4	1,10		2,10
5	1,98		3,78
6	1,70		2,88
7	1,52		1,98
8	0,98		1,58
9	1,88		2,52
10	1,00		2,16
11	1,76	Aspartate de K (solution à 2,5 %) 4 ml/kg	0,36
12	1,80		1,64
13	2,86		2,18
14	1,30		2,40
15	1,40		1,76
16	2,00	Aspartate de K (solution à 2,5 %) 6 ml/kg	1,20
17	2,88		2,28
18	2,60		2,00
19	1,30		0,66
20	1,24		0,56
21	1,90	Aspartate double (de K à 4 % et de Mg à 6%) 2,5 ml/kg	1,20
22	2,10		1,72
23	1,46		0,96
24	1,64		0,90
25	1,64		1,26
Valeur moyenne (deuxième colonne) : 1,76.			
Valeurs moyennes (dernière colonne) : A : 2,31 ; B : 1,66 ; C : 1,34 ; D : 1,28.			

Les valeurs élevées des ammoniémies obtenues en témoin sont explicables beaucoup plus par la technique de dosage que par un état pathologique ou « anormal » des animaux utilisés. Le laboratoire où a été réalisé ce protocole est un autre que celui où a été mise au point

TABLEAU IXb

Variations de l'ammoniémie (en γ/ml) au cours du choc hémorragique de lapins témoins et traités par les sels de l'acide

$$\text{aspartique } (\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n}}).$$

	Valeurs individuelles	Moyenne
<i>Témoins non traités</i>	0,9	<i>Augmentation de :</i>
	0,9	
	0,1	
	1	
	1,8	
	1,1	
	0,4	
	0,6	
	0,6	
	1,1	
<i>Aspartate de K 2,5 % 6 ml/kg</i>	0,8	<i>Chute de :</i>
	0,6	
	0,6	
	0,6	
	0,6	
<i>Solution à 10 % K + Mg 2,5 ml/kg</i>	0,7	<i>Chute de :</i>
	0,3	
	0,5	
	0,7	
	0,3	

la technique de dosage prescrite. Si l'appareillage et le principe sont restés les mêmes, le temps de diffusion et la température à laquelle elle avait lieu étaient différents. Les chiffres sont par contre parfaitement comparables entre eux à l'intérieur de cette série.

Les valeurs obtenues semblent montrer une action très importante du sel de K et de Mg à dose faible, une action nette mais moins importante du sel de K à dose forte (nulle ou pratiquement négligeable à dose faible).

En fait, chaque animal s'est servi à lui-même de témoin et, comme dans le protocole où l'hyperammoniémie était provoquée par injection de chlorure d'ammonium, la variation de l'ammoniémie représente mieux le phénomène observé que les valeurs absolues.

En exprimant ainsi les résultats (*Tableau IX b*), on constate que :

1° Le sel de K à dose faible n'est pas efficace ; deux animaux sur cinq ont, malgré le traitement, élevé leur ammoniémie.

2° Le sel de K à dose forte est très efficace. La chute de l'ammoniémie est constante et importante.

3° La solution à 10 % est efficace à dose faible, un peu moins que le sel de K à forte dose. La solution à 10 % est donc utilisable à des doses où le sel de K isolé ne l'est pas. La quantité l'acide aspartique injecté est plus importante et il est tentant de lui rapporter, une fois encore, l'effet observé plus qu'aux cations.

VI. — FATIGUE MENÉE JUSQU'A L'ÉPUISEMENT

Une expérimentation antérieure en date avait déjà permis de constater l'action nette des sels de l'acide aspartique dans des épreuves de fatigue (cf. *Chapitre V*, III).

La même épreuve, nage prolongée jusqu'à épuisement, a été reprise en mesurant les modifications de l'ammoniémie [68]. Il était, en effet, possible de penser que le syndrome d'épuisement s'accompagnait de perturbations vasomotrices superposables à celles du choc ; qu'en conséquence la vaso-constriction hépatique aboutirait à un état analogue.

TECHNIQUE

Le rat est placé dans un réservoir aux parois lisses, suffisamment profond pour qu'il ne puisse pas prendre contact avec la queue sur le fond. Les dimensions de la cuve sont : longueur 90 cm, largeur 55, hauteur 60. Pour l'obliger à nager constamment, l'eau est agitée pendant toute l'épreuve par l'arrivée au fond du réservoir d'un tube laissant échapper de l'air comprimé à débit constant et contrôlé. La température de l'eau est maintenue entre 28 et 30°.

Nous avons utilisé 60 rats blancs de race Wistar (poids 180 à 280 g). Les animaux ont été divisés en trois groupes de 20. Ceux

du premier ont servi de témoins, ceux du second ont été épuisés par la nage ; ceux du troisième également, mais ils ont reçu par voie digestive (intubation gastrique), 24 heures et 1 heure avant l'épreuve, la solution à 10 % d'aspartate de K et Mg (1 ml/100 g soit 10 ml/kg).

Les animaux ont été systématiquement retirés de la cuve après 1 h 15 de nage. La quantité de sang nécessaire pour le dosage de l'ammoniac impose le sacrifice de tous les animaux ; après anesthésie par injection intra-péritonéale de *somnifène* (0.5 ml par kg), les carotides sont dénudées et coupées pour le prélèvement sanguin (5 ml).

RESULTATS

Ils sont consignés dans le *Tableau X*. (Conditions de dosage identiques à celles du choc hémorragique).

TABLEAU X

Ammoniémies (en γ /ml) de rats soumis à une épreuve de nage menée jusqu'à l'épuisement, traités ou non par les aspartates (solution à 10 %)

$$(\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{(n-1)}}$$

Rats témoins		Après 1 h 15 mn de nage		Après aspartate K et Mg 1 h 15 mn de nage	
N° d'ordre	NH ₃ γ /ml	N° d'ordre	NH ₃ γ /ml	N° d'ordre	NH ₃ γ /ml
1	0,70	1	1,70	1	0,40
2	0,36	2	1,54	2	0,06
3	0,84	3	1,40	3	0,70
4	0,50	4	1,40	4	0,86
5	0,34	5	0,76	5	0,68
6	0,84	6	0,50	6	0,68
7	0,42	7	0,60	7	0,54
8	0,64	8	0,70	8	0,30
9	0,50	9	1,36	9	0,16
10	0,90	10	1,10	10	0,06
11	0,20	11	0,32	11	1,16
12	0,20	12	0,48	12	0,94
13	0,12	13	1,40	13	0,76
14	0,48	14	0,66	14	1,60
15	0,24	15	0,66	15	0,46
16	0,92	16	1,34	16	0,14
17	0,50	17	0,74	17	0,90
18	0,72	18	0,96	18	0,58
19	0,62	19	0,38	19	0,26
20	0,52	20	1,0	20	0,64
Valeur moyenne : 0 52 $\pm$ 0 24		0 95 $\pm$ 0 43		0 59 $\pm$ 0 38	

L'ammoniémie moyenne de 20 rats témoins est de $0,52 \text{ } \gamma/\text{ml} \pm 0,24$. Celle de 20 rats après 1 heure de nage est de $0,95 \text{ } \gamma/\text{ml} \pm 0,43$. La différence constatée entre ces deux séries est significative ($0,01 < P < 0,001$, test de STUDENT).

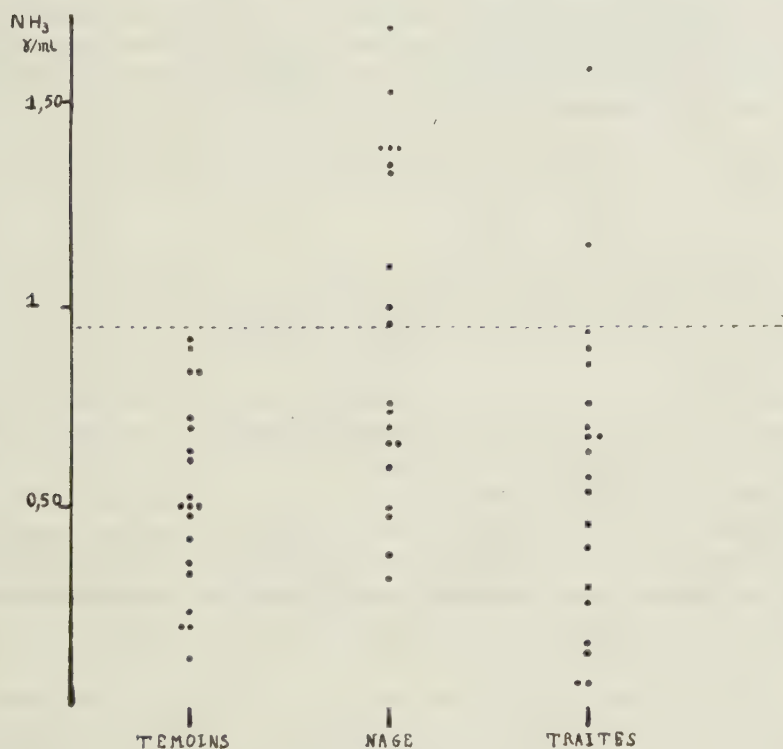


Figure 8

Ammoniémies de rats soumis à une épreuve de nage traités ou non par 10 mg/kg d'aspartates.

L'ammoniémie moyenne de 20 rats, ayant reçu de la solution d'aspartate, après une heure de nage, est de $0,59 \text{ } \gamma/\text{ml} \pm 0,38$. La différence entre nage avec aspartate et sans aspartate est significative ($0,01 < P < 0,001$). Celle entre témoins et traités par l'aspartate ne l'est pas ($P > 0,1$), ce qui indique que les aspartates ont permis le retour à la normale de l'hyperammoniémie observée sous fatigue.

Malgré la signification de ces résultats, la dispersion évidente des valeurs trouvées après épreuve de nage chez les animaux non traités demande discussion. Une traduction graphique la facilite (fig. 8).

Il est clair, en effet, que deux lots distincts sont en présence, égaux en nombre. L'un a conservé des ammoniémies normales, comparables à celles des témoins (inférieures à 0,95 γ /ml) ; l'autre les a nettement augmentées.

Il se peut que se retrouvent sur le rat les différences constatées chez le lapin après injection de chlorure d'ammonium (cf. *Chapitre IV*, B 2, III). Il est possible également que le temps de nage choisi (1 h 15) ait été un peu court et qu'une épreuve prolongée ait donné des résultats encore plus nets.

De toute façon, l'administration d'aspartate par voie buccale ramène les ammoniémies (sauf deux) dans la zone des valeurs normales (inférieures à 0,95 γ /ml).

VII. — HYPERAMMONIÉMIE DU SANG CONSERVÉ

Le sang conservé constitue, dans le cadre clinique, l'exception remarquable d'un tissu isolé en survie : tissu très particulier, difficilement comparable aux autres, conservé au froid, ce qui modifie de surcroît le métabolisme globulaire.

Cependant, la possibilité d'observer son comportement plusieurs jours avant qu'il ne soit complètement lésé, le fait aussi qu'il est appelé à être réinjecté à un organisme vivant et doit à ce moment être aussi proche que possible de son état au prélèvement, en font un matériel d'étude intéressant.

Or, il est actuellement connu que le taux d' NH_3 s'y élève spontanément en fonction du temps, rapidement dès le prélèvement et pendant les trente premières minutes (NASH et BÉNÉDICT) par désamination de l'acide adénylique et de l'adénosine (PARNAS) [106] assez régulièrement ensuite, linéairement jusqu'au quinzième jour et très lentement ensuite selon SPEAR et collaborateurs, plus régulièrement selon HALFF [43, 98, 122, 40].

L'action des aspartates sur l'ammoniémie (organisme entier) étant connue, l'étude du sang conservé pouvait, semble-t-il, indiquer si une participation tissulaire non hépatique devait être invoquée dans l'interprétation du mécanisme de cette action. Puisque le métabolisme du globule rouge est connu pour être peu important et que la conservation au froid le ralentit encore, l'inefficacité ne pouvait être retenue ; par contre, une limitation de l'hyperammoniémie ou mieux encore sa diminution prouverait que les aspartates sont capables d'intervenir dans un métabolisme cellulaire extra-hépatique.

SPEAR et collaborateurs [122] avaient déjà observé avec le glutamate de sodium (5 ml d'une solution à 20 % dans 200 ml de sang) une chute de l'ammoniémie de l'ordre de 20 %.

Pour préciser le rôle d'un apport énergétique, l'action des aspartates a été comparée à celui de l'A.T.P. plus utilisable peut-être que le glucose contenu dans la solution de conservation. Enfin, un travail de LABORIT, DUCHESNE et VANDENBROUCK [81] ayant montré une diminution de la fuite potassique des globules vers le plasma, en cours de conservation, par le cytochrome C, ce ferment respiratoire a été associés aux aspartates et à l'A.T.P. [10].

TECHNIQUE

Les expériences ont été conduites avec des séries de quatre flacons (150 ml de sang humain conservé à 4° C, sur mélange A.C.D.).

Chaque série provenait du même donneur : prélèvement unique réparti en quatre flacons (5 séries).

Un flacon de chaque série a servi de témoin pour suivre l'augmentation dans le temps de l'ammoniémie.

Aux autres flacons, ont été ajoutées différentes quantités des produits à étudier.

A intervalle de temps de trois ou quatre jours, et durant une période de 25-27 jours, nous avons effectué le dosage de l'ammoniémie, en surveillant tout particulièrement l'asepsie de l'opération et en évitant l'hémolyse que provoque une agitation inopportune.

RESULTATS

Une série n'a pas fourni de résultats interprétables (hémolyse, mauvaises conditions de conservation).

Les auteurs américains [122] ont rédigé leurs résultats en donnant les variations, en pourcentage, de l'ammoniémie des flacons avec glutamate par rapport aux flacons témoins.

Nos résultats présentés de cette façon permettent difficilement une interprétation. Ceci tient à ce que, dans l'expérimentation américaine, la variation de l'ammoniémie des témoins est une augmentation régulière et progressive. Nous avons observé au contraire une série d'oscillations dont seule la résultante est une augmentation.

Nous croyons alors préférable de faire la différence entre les chiffres journaliers et le chiffre de départ, et de tracer la courbe de ces variations en fonction du temps, en les comparant à la courbe témoin. Il est bien évident que le sang témoin et le sang auquel a été

ajoutée la solution à étudier proviennent du même donneur, ce qui n'était pas le cas, semble-t-il, dans l'expérimentation américaine.

Une faible quantité d'aspartates (0,5 ml de la solution à 10 % par 150 ml de sang) entraîne une très nette diminution de l'ammoniémie par rapport au témoin, pendant toute la durée de l'expérimentation (*Tableau XI, fig. 9*).

Avec les quantités moyennes et fortes (1 - 2 - 2,5 - 5 ml), l'ammoniémie des flacons en essai, après un clocher pendant les six premiers jours, se rapproche des valeurs témoins et leur devient inférieure. Le clocher n'apparaît pas avec la dose de 2 ml, mais il est possible qu'il se soit produit un des jours où le dosage n'a pas été effectué (*Tableaux XII, XIII, XIV, XV et fig. 10, 11, 12 et 13*).

L'ammoniémie du flacon auquel on a ajouté l'A.T.P. (1/10 de mg) est nettement supérieure à celle du flacon témoin pendant 17 jours ; les deux courbes sont ensuite très proches (*Tableau XVI, fig. 14*).

On voit, au contraire, que l'association aspartates + A.T.P. donne de meilleurs résultats, puisque la courbe du flacon contenant ce mélange est inférieure à la courbe témoin pendant toute la durée de l'expérience, et pour des doses de sels de l'acide aspartique qui, employées isolément, sont peu efficaces. Il eut été intéressant de reprendre le même protocole avec 0,5 ml des sels de l'acide aspartique associés à la même dose d'A.T.P. ; nous n'avons malheureusement pas pu le faire pour des raisons strictement matérielles (*Tableaux XVII et XVIII, fig. 15 et 16*).

L'effet du cytochrome C (3 ml/150 ml de sang) sur le taux d'ammoniac ne semble pas favorable.

L'association aspartates - A.T.P. se révélant efficace, en prévention, nous avons testé une action « curative ». Le mélange a été ajouté à des flacons conservés dans de mauvaises conditions (à température de la pièce) depuis plusieurs jours. Le protocole est resté à ceci près le même : répétition des dosages, conservation à la glacière (+ 4°), dès l'adjonction des drogues. La chute de l'ammoniémie est remarquablement plus nette avec le mélange aspartates - A.T.P. L'addition de cytochrome, comme dans le cas précédent, ne donne au contraire pas de résultat favorable (que le cytochrome soit associé seulement aux aspartates ou aux aspartates et à l'A.T.P.).

DISCUSSION

Nous avons ainsi retrouvé la constante augmentation de l'ammoniémie en cours de conservation du sang que signalait la littérature.

JOURS	0	4	7	10	14	17	20	22	27
A. — Témoin									
NH ₃ γ/100 ml .	50	20	70	100	100	135	125	100	135
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .		— 30	+ 20	+ 50	+ 50	+ 85	+ 75	+ 50	+ 85
B. — Avec aspartate (0,5 ml)									
NH ₃ γ/100 ml .	100	50	75	95	95	135	100	105	75
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .		— 50	— 25	— 5	— 5	+ 35	0	+ 5	— 25

TABLEAU XI et Figure 9

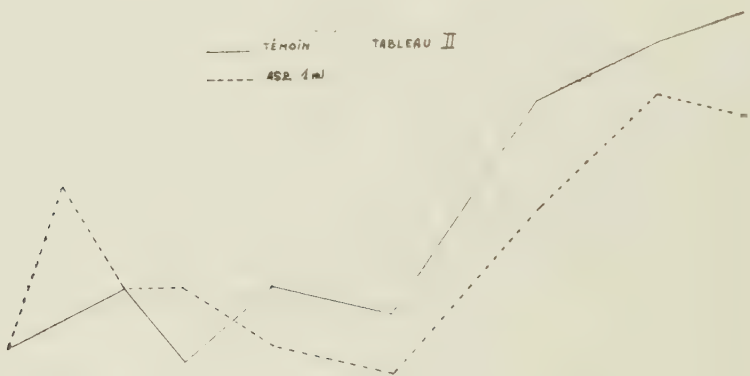
Variation de l'ammoniémie du sang conservé en présence de la solution à 10 % d'aspartates (10,5 ml pour 150 ml de sang + solution A.C.D.).



JOURS	0	2	4	6	9	13	18	22	25
A. — Témoin									
NH ₃ γ/100 ml .	50	70	90	40	90	70	213	250	270
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .		+ 20	+ 40	— 10	+ 40	+ 20	+ 163	+ 200	+ 220
B. — Avec aspartate (1 ml)									
NH ₃ γ/100 ml .	50	160	90	90	50	30	140	215	200
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .		+ 110	+ 40	+ 40	0	— 20	+ 90	+ 165	+ 150

TABLEAU XII et Figure 10

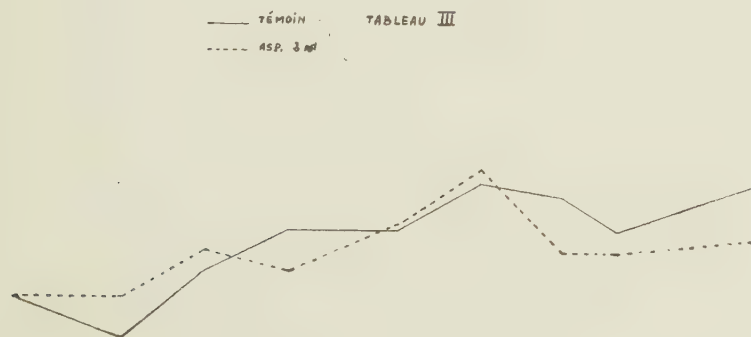
Variation de l'ammoniémie du sang conservé en présence de la solution à 10 % d'aspartates (1 ml pour 150 ml de sang + solution A.C.D.).



JOURS	0	4	7	10	14	17	20	22	27
A. — Témoin									
NH ₃ γ/100 ml .	50	20	70	100	100	135	125	100	135
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .		— 30	+ 20	+ 50	+ 50	+ 85	+ 75	+ 50	+ 85
B. — Avec aspartate (2 ml)									
NH ₃ γ/100 ml .	15	15	50	35	70	100	50	50	60
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .		0	+ 35	+ 20	+ 55	+ 95	+ 35	+ 35	+ 45

TABLEAU XIII et *Figure 11*

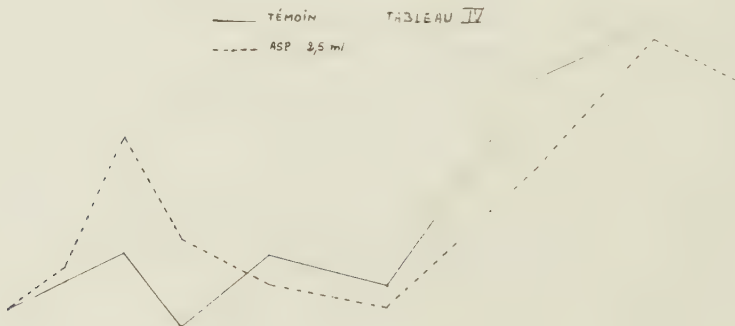
Variation de l'ammoniémie du sang conservé en présence de la solution à 10 % d'aspartates (2 ml pour 150 ml de sang + solution A.C.D.).



JOURS	0	2	4	6	9	13	18	22	25
A. — Témoin									
NH ₃ γ/100 ml .	50	70	90	40	90	70	213	250	270
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .		+ 20	+ 40	+ 10	+ 40	+ 20	+ 163	+ 200	+ 220
B. — Avec aspartate (2,5 ml)									
NH ₃ γ/100 ml .	40	70	160	90	60	45	140	230	200
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .		+ 30	+ 120	+ 50	+ 20	+ 5	+ 100	+ 190	+ 160

TABLEAU XIV et *Figure 12*

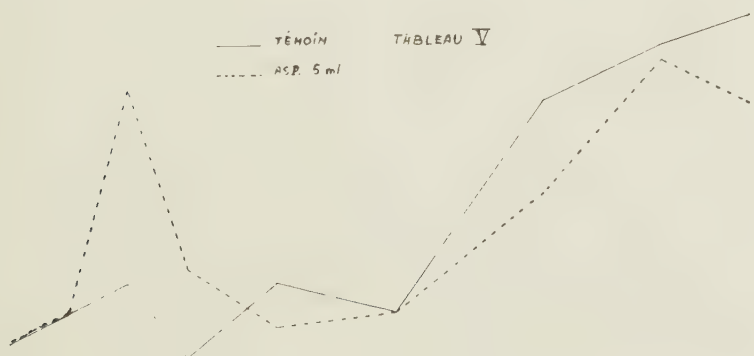
Variation de l'ammoniémie du sang conservé en présence de la solution à 10 % d'aspartates (2,5 ml pour 150 ml de sang + solution A.C.D.).



JOURS	0	2	4	6	9	13	18	22	25
A. — Témoin									
NH ₃ γ/100 ml.	50	70	90	40	90	70	213	250	270
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .		+ 20	+ 40	— 10	+ 40	+ 20	+ 163	+ 200	+ 220
B. — Avec aspartate (5 ml)									
NH ₃ γ/100 ml.	40	60	210	90	50	60	140	230	200
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .		+ 20	+ 170	+ 50	+ 10	+ 20	+ 100	+ 190	+ 160

TABLEAU XV et Figure 13

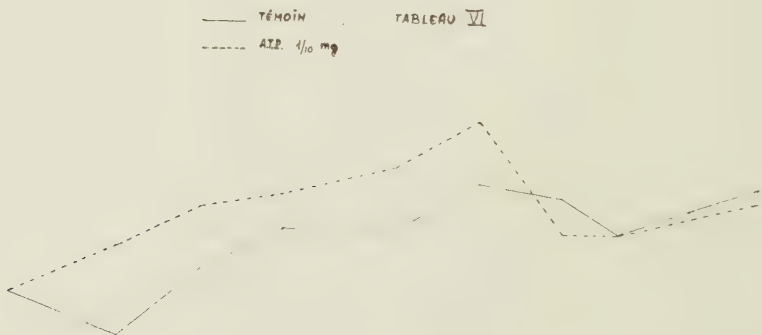
Variation de l'ammoniémie du sang conservé en présence de la solution à 10 % d'aspartates (5 ml pour 150 ml de sang + solution A.C.D.).



Jours	0	4	7	10	14	17	20	22	27
A. — Témoin									
NH ₃ γ/100 ml .	50	20	70	100	100	135	125	100	135
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .		— 30	+ 20	+ 50	+ 50	+ 85	+ 75	+ 50	+ 85
B. — Avec A.T.P.									
NH ₃ γ/100 ml .	20	55	85	95	115	150	70	70	95
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .		+ 35	+ 65	+ 75	+ 95	+ 130	+ 50	+ 50	+ 75

TABLEAU XVI et Figure 14

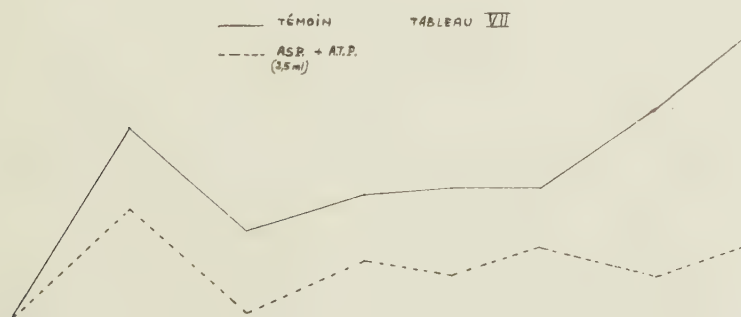
Variation de l'ammoniémie du sang conservé en présence d'A.T.P.
(1/10^e mg pour 150 ml de sang + solution A.C.D.).



JOURS	0	4	8	12	15	18	22	25
A. — Témoin								
NH ₃ γ/100 ml .	15	145	75	100	105	105	160	210
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .		+ 130	+ 60	+ 85	+ 90	+ 90	+ 145	+ 195
B. — Avec aspartate + A.T.P.								
NH ₃ γ/100 ml .	20	95	25	60	50	70	50	70
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .		+ 75	+ 5	+ 40	+ 30	+ 50	+ 30	+ 50

TABLEAU XVII et Figure 15

Variation de l'ammoniémie du sang conservé en présence d'A.T.P. (1/10^e mg) et de la solution à 10 % d'aspartates (2,5 ml pour 150 ml de sang + solution A.C.D.).



JOURS	0	6	9	12	15	18	22	25
A. — Témoin								
NH ₃ γ/100 ml .		185	105	135	160	160	140	130
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .			— 85	— 50	— 25	— 25	— 45	— 55
B. — Avec aspartate + A.T.P.								
NH ₃ γ/100 ml .		185	75	85	70	100	105	70
Différence en γ avec l'ammoniémie du jour 0 .			— 110	— 110	— 115	— 85	— 80	— 115

TABLEAU XVIII et *Figure 16*

Variation de l'ammoniémie du sang conservé en présence d'A.T.P. (1/10^e mg) et de la solution à 10 % d'aspartates (5 ml pour 150 ml de sang + solution A.C.D.).



Mais nos résultats ne concordent pas avec ceux antérieurement publiés en ce sens que les variations observées sont irrégulières dans le temps, leur résultante seule étant une augmentation progressive. Cette discordance apparente provient vraisemblablement du protocole adopté. Il semble en effet que les dosages de SPEAR et collaborateurs aient été effectués sur un échantillon de sang conservé par mesure.

Or, HALFF, dès 1934 [43], avait montré que l'augmentation de l'ammoniémie du sang est beaucoup plus considérable dans le sang total que dans chacune de ses fractions, plasma et globules ; la somme des ammoniémies de ces deux fractions est toujours inférieure à l'ammoniémie du sang total conservé dans les mêmes conditions. Le mélange (au 30^e jour) du plasma et des globules étudiés séparément provoque une hyperammoniémie immédiate et très importante ; les chiffres obtenus tendant à rejoindre ceux observés pour le sang total à cette période (fig. 17).

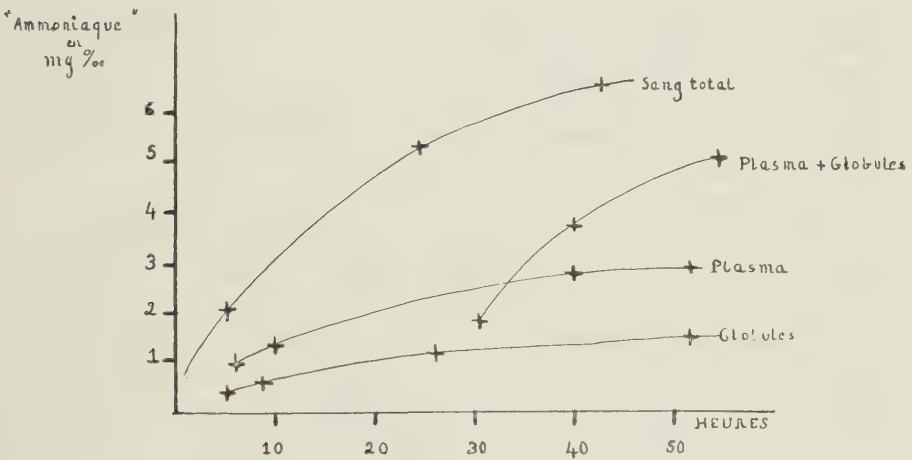


Figure 17

Variation du taux de l'ammoniac du sang total, du plasma, des globules et de leur mélange (d'après HALFF).

Il est donc vraisemblable que les irrégularités des chiffres que nous avons obtenus proviennent de la plus ou moins grande agitation des flacons au moment du prélèvement quelque aient été les précautions prises ; la sédimentation à la glacière est en effet toujours franche ; le prélèvement est plasmatique ; mais l'agitation remet plus ou

moins en contact globules et plasma, ce qui risque de modifier le dosage ultérieur; l'allure globale du phénomène n'en semble pas affectée pour autant.

L'avantage du protocole de SPEAR et collaborateurs, qui évite ces agitations est détruit par la nécessité pour en tirer une interprétation valable d'un nombre important d'échantillons. Les chiffres obtenus d'un échantillon à l'autre sont en effet très variables selon SPEAR lui-même.

Il serait intéressant de reprendre cette étude sur chacun des éléments séparés, globules et plasma, en conservant les prélèvements itératifs sur le même flacon. Elle permettrait une meilleure interprétation du mode d'action des aspartates.

En effet, l'adjonction d'A.T.P. à l'échantillon n'améliore pas l'ammoniémie observée et l'aggrave même pendant les 15 premiers jours. La fourniture d'un substrat ne suffit donc pas à expliquer l'amélioration obtenue sous aspartates. Il était peu probable d'ailleurs que l'A.T.P. puisse jouer ce rôle de substrat puisqu'il est actuellement connu que l' NH_3 formé dans le sang au-delà des premières minutes provient de la décomposition de l'A.T.P., décomposition bloquée par le fluorure de Na ou l'acide iodacétique [106, p. 504]. Or, le cyanure, non seulement ne diminue pas la formation d' NH_3 à partir du sang *in vitro*, mais l'augmente [43].

Paradoxalement, le cytochrome C agit presque comme le cyanure d'autant plus paradoxalement que ce même cytochrome, à la même concentration, limite la perte potassique globulaire en cours de conservation [81].

Paradoxalement encore, l'adjonction d'A.T.P., inefficace isolément, améliore l'action des aspartates. Enfin, les résultats obtenus avec les aspartates, bien que beaucoup plus nets, recourent ceux que SPEAR avait notés avec un glutamate de sodium.

Deux hypothèses sont alors possibles :

- soit formation d'asparagine (ou de glutamine), forme normale du transport sanguin de NH_3 ; mais il n'est pas sûr que le globule puisse assurer cette transformation. L'A.T.P. constituerait alors un appoint énergétique favorisant l'amination;
- soit la formation d'un acide carbamyl aspartique (ou glutamique), celle du carbamyl phosphate connue pour avoir lieu dans le globule exigeant la présence de l'A.T.P. (et de Mg^{++}). Cette seconde hypothèse paraît plus vraisemblable eu égard aux résultats obtenus, mais n'exclut pas la première. Un enrichissement en CO_2 de l'atmosphère du flacon de conservation permettrait peut-être d'éclaircir le problème.

Il est enfin remarquable que l'augmentation de l'ammoniémie pendant les quatre ou six premiers jours de conservation soit d'autant plus élevée que la quantité d'aspartate est plus grande. Il est possible que le mécanisme impliqué soit une réaction d'équilibre. Dans ce cas, l'absence de NH_3 les premiers jours en permettrait la formation d'autant plus facilement que le processus est favorisé par les aspartates, le sens de la réaction s'inversant lorsque la libération d' NH_3 atteint un niveau qui resterait à préciser en fonction du pH et d'autres facteurs influençant le métabolisme cellulaire.

VIII. — DISCUSSION DE CES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Les études expérimentales ou cliniques ont utilisé différents sels d'ammonium, en général l'acétate ou le chlorure, parfois le citrate [91, 98, 122, 40, 107, 43], mais aussi le sulfate, le phosphate, le tartrate, le benzoate et l'hippurate [33]. Les résultats obtenus sont superposables ; l'anion n'intervient pratiquement pas dans les effets observés. Les interprétations concernent donc bien l'ion ammonium et non pas un sel particulier.

Depuis les premiers travaux de FELTZ et RITTER sur l'ammoniémie [33], les modalités de l'hyperammoniémie provoquée ont été bien précisées en cliniques (BURCHI [13], VAN CAULAERT [133], KIRK, STAHL, SHERLOK, VARAY, cités par STAHL [123]).

L'épreuve est positive chez les cirrhotiques, négative dans les affections hépatiques sans sclérose (ictère, stéatose). Autrement dit, l'ingestion de sels d'ammonium provoque une hyperammoniémie veineuse lorsqu'existe une dérivation sanguine porto-cave et d'autant plus semble-t-il que cette dérivation est importante. Les anastomoses porto-caves chirurgicales ont récemment confirmé cette notion. Dans une revue générale récente, CONTAMIN [22] distingue nettement :

- Les comas hépatiques transitoires, accessibles à la thérapeutique, secondaires à des anastomoses porto-caves pathologiques ou chirurgicales. L'hyperammoniémie spontanée y est fréquente, importante ; elle est facilement augmentée par l'ingestion de sels ammoniacaux ; elle constitue le facteur pathogénique majeur, l'ion ammonium épuisant à la longue les possibilités métaboliques cérébrales. L'insuffisance hépatique n'y constitue qu'un facteur aggravant éventuel.

— Les comas hépatiques sans circulation collatérale avec insuffisance hépatique grave sont au contraire peu accessibles à la thérapeutique ; l'hyperammoniémie y est inconstante, peu importante, noyée au milieu de désordres métaboliques complexes.

Cependant, STAHL [123, 125], discutant la valeur respective des dosages artériel et veineux de l'ion ammonium, conclut à la détoxification possible de cet ion par les tissus périphériques.

L'ammoniémie artérielle, identique à celle des veines sus-hépatiques (vérifiée par STAHL [123] confirmant un travail moins précis de SHERLOCK [*in* 22]), traduirait l'impossibilité pour le foie d'assurer une détoxification de NH_3 ; elle serait, en épreuve de surcharge, grossièrement parallèle au degré de sclérose hépatique ou mieux à l'importance de l'anastomose porto-cave.

L'ammoniémie veineuse refléterait au contraire les possibilités de l'organisme entier, foie et tissus périphériques, à assurer cette détoxification. Elle ne s'élèverait qu'en période terminale alors que les possibilités métaboliques périphériques sont à leur tour épuisées, bien après que la sclérose hépatique ait entraîné une hyperammoniémie artérielle ⁴.

Une détoxification périphérique serait donc possible et suppléerait temporairement un foie insuffisant. Les résultats présentés sont assez convaincants [124] ; l'interprétation est à retenir ; elle n'est d'ailleurs pas en contradiction avec les données plus classiques exposées par CONTAMIN.

Une différence fondamentale existe cependant entre ces expérimentations et les nôtres. Il est classiquement admis que l'épreuve d'hyperammoniémie provoquée ne donne de résultats (sur les dosages veineux et artériels) que sur un foie sclérosé. Or, tous nos protocoles ont été réalisés sur des animaux sains en apparence. Si certains lapins étaient parasités (coccidiose), rien ne permet de dire qu'il existait une circulation collatérale ou une sclérose hépatique que nous n'avons jamais constatées macroscopiquement. Les surcharges créées l'ont donc été, jusqu'à preuve du contraire, sur des animaux dont la circulation hépatique était normale et dans les conditions suivantes :

a) *Intoxication massive, parentérale — pas de dosage* (CINH_3 chez le rat).

(⁴) La technique de dosage utilisée diffère de la nôtre, dans les détails, mais le principe est identique et les résultats sont, en valeur relative, tout à fait comparables.

- b) *Intoxication moins brutale, se rapprochant de l'épreuve clinique mais parentérale* — dosage artériel (CINH_4 chez le lapin).
- c) *Production intestinale accrue* — dosage veineux chez des animaux dont le métabolisme hépatique et la flore intestinale sont inconnus (drip-feeding chez le chien).
- d) *Surproductions endogènes massives* — dosage artériel — consécutives à des agressions sévères, chez des animaux apparemment sains (choc hémorragique et épuisement après fatigue).

Les manifestations cliniques de l'intoxication aiguë parentérale dépendent du système nerveux central. La toxicité de l'ion ammonium pour le tissu nerveux qui semble en cause chez ces animaux à foie sain sera discutée ultérieurement (cf. *Chapitre IV*, B3, X).

Il faut cependant remarquer dès maintenant que le bicarbonate de soude, s'il ne modifie pas l'apparition des crises convulsives, retarde la mort. Il est vraisemblable que les crises subintrantes que provoque le CINH_4 sont suffisantes à créer une acidose extra-cellulaire (travail musculaire intense) qui aggrave l'intoxication initiale chez les témoins alors que le bicarbonate peut l'atténuer, très transitoirement. De toute façon, il n'empêche pas la mort et ne modifie pas la première crise qui ne doit pas alors être due à une acidose. Par contre, le rôle des aspartates peut être discuté dans ce sens pour le retard de mort comparable à celui des bicarbonates qu'il provoque. Rien ne permet pour l'instant de dire s'il s'agit de la prolongation de la protection centrale réalisée ou d'une action tissulaire périphérique (ou hépatique) limitant l'acidose secondaire.

L'apport intra-veineux de sels d'ammonium provoque une inondation sanguine que le foie est, au premier passage, incapable de supprimer ; les variations de l'ammoniémie artérielle traduisent bien dans les minutes suivant l'injection les régulations qu'entraîne cette agression toxique sans que leur localisation puisse en être précisée pour autant.

Cependant, nous avons vu que l'expérimentation révèle deux lots d'animaux nettement distincts, dont un seul (à foie parasité) est sensible aux aspartates ; son ammoniémie artérielle de départ, nettement élevée par rapport à l'autre lot, devrait selon STAHL faire conclure à une sclérose hépatique que rien ne permet, nous l'avons dit, d'affirmer.

Il faut alors admettre, soit que les aspartates agissent à la périphérie, soit qu'ils modifient le débit sanguin hépatique (ce que la pharmacologie rend peu probable) ; ou encore que des altérations fonctionnelles hépatiques, sans sclérose, peuvent se traduire par une hyperammoniémie artérielle, ce qui va à l'encontre des données cli-

niques reconnues (encore que soient connues les hyperammoniémies des foies congestifs des insuffisances cardiaques).

L'apport intestinal massif de protéines entraîne chez certains chiens une hyperammoniémie veineuse ; il ne saurait alors s'agir, selon les données de STAHL, d'une anastomose porto-cave avec sclérose hépatique, mais bien d'un trouble métabolique global (hépatique et périphérique). Cependant, l'apport est massif, très loin des conditions cliniques, caricatural. D'autre part, en cours d'épreuve témoin, aucun trouble nerveux, coma ou même somnolence n'a été observé. Enfin, les animaux témoins n'ont pas tous présenté d'hyperammoniémie.

Aussi bien chez le lapin que chez le chien, on est donc conduit à admettre qu'une surcharge aiguë, massive, déborde les possibilités de régulation habituelles, mais que cette impossibilité de détoxification aiguë, variable d'un animal à l'autre pour une dose donnée de CINH_4 , ou variant avec la dose, traduit une différence métabolique essentielle.

Cette différence ne semble pas consister en une sclérose hépatique avec anastomose porto-cave, non constatée macroscopiquement (foie apparemment normal en dehors d'une parasitose, pas de circulation collatérale pariétale) et non vérifiée (si l'on en croit STAHL) par l'ammoniémie qui augmente dans la circulation veineuse.

Elle ne semble pas non plus être strictement périphérique ; l'apport digestif de protéines est connu n'être dangereux que dans le cas d'une sclérose hépatique ; un foie sain détoxifie au premier passage la majeure partie du NH_3 d'origine intestinale. Nous l'avons observé chez plusieurs des chiens de la série en drip-feeding qui ont gardé une ammoniémie normale.

Mais il est évident qu'en augmentant suffisamment la dose d' NH_3 apporté, même un foie sain ne pourra suffire à assurer son élimination et l'intoxication apparaît (lapins à 20 cg/kg de CINH_4 — rats).

Il est alors possible de proposer l'hypothèse :

Une insuffisance hépatique, non sclérosante, accompagnant une perturbation métabolique globale ne peut-elle pas être traduite par une hyperammoniémie si l'apport d' NH_3 est important (qu'il soit exo ou endogène) ?

Si cette hypothèse se justifie, les aspartates sont capables d'agir sur ce type de perturbations.

Le fait que les atteintes hépatiques non sclérosantes (ictères par exemple) ne s'accompagnent pas d'hyperammoniémies (même à l'épreuve de surcharge limitée), n'est pas en contradiction avec cette hypothèse. La perturbation concerne en effet le métabolisme hépatique et non celui de l'ion ammonium dans son ensemble.

Les expérimentations sur la fatigue menée jusqu'à épuisement et le choc hémorragique conduisent aux mêmes conclusions et les confirment. Les dosages sont cette fois-ci artériels. Ils reflètent donc le taux des veines sus-hépatiques. Les animaux utilisés, rats et lapins, n'étaient certainement pas tous en sclérose hépatique et anastomose porto-cave. Ils ont présenté une hyperammoniémie.

Le choc hémorragique, avec sa vaso-constriction splanchnique prédominante, entraîne une anoxie hépatique et donc une incapacité transitoire de la glande à assurer son métabolisme normal ; en même temps, se créent à la périphérie des troubles métaboliques intenses dominés par l'acidose. Les mêmes conditions que chez le chien dénutri sont donc réalisées, l'altération hépatique étant ici plus nette et plus facile à affirmer.

Dans la fatigue aiguë, les troubles métaboliques périphériques sont au contraire primitifs, la vaso-constriction splanchnique étant secondaire et peut-être moins intense.

Les résultats globaux sont comparables. Le fait même que tous les animaux n'aient pas réagi identiquement, que la discrimination en deux lots existe presque toujours (sauf pour le choc hémorragique, agression intense), tend à prouver qu'il existe un trouble fonctionnel, dépendant de nombreux facteurs, variables d'un animal à l'autre : jeûne, agressions chroniques (parasitoses, infection) et peut-être même type d'alimentation.

Enfin, les résultats obtenus sur l'ammoniémie du sang conservé permettent de supposer que les aspartates peuvent jouer dans n'importe lequel des tissus intéressés au métabolisme de l' NH_3 . En effet, le sang, isolé de l'organisme, à métabolisme réduit et très probablement anormal, est encore capable avec ce minime apport de substrat de limiter l'hyperammoniémie constamment observée dans les conditions normales de conservation.

* *

Ainsi, les aspartates semblent intervenir dans le cycle de l'ornithine et de l'urée. Comprendre leur mode d'action dans l'intoxication ammoniacale expérimentale paraît difficile si n'est pas confirmée l'hypothèse qu'une insuffisance métabolique à la fois tissulaire et hépatique provoque une hyperammoniémie. Cette hypothèse n'exclut ni les scléroses hépatiques, ni les anastomoses porto-caves mais ne se limite pas à ces cas particuliers.

IX. — MÉTABOLISME DE L'ION AMMONIUM EN CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES

Les données biochimiques et pathologiques, certains des résultats expérimentaux ci-dessus, permettent de proposer un schéma d'ensemble du métabolisme de l'ion ammonium [74] dans les conditions physiologiques.

A) SOURCES DES IONS AMMONIUM

Elles sont avant tout digestives : désamination des protéines ingérées où la flore intestinale joue un rôle majeur [28, 102] : le sang des veines sus-hépatiques contient beaucoup moins de NH_3 que celui de la veine porte ; il est possible d'agir sur sa production, soit en réduisant l'apport protéique, soit en inhibant la flore ammoniogénétique (antibiotiques type néomycine) [25].

Elles sont aussi cellulaires. Presque tous les organes ou tissus forment de l' NH_3 . Il n'apparaît pas dans la circulation *in vivo* ; tous les tissus le transforment en glutamine, non toxique.

L'acide α céto-glutarique avec NH_3 donne naissance à l'acide glutamique, lui-même capable de capter NH_3 pour former la glutamine (KREBS et WEIL-MALHERBE) (cf. *Chapitre III*).

Dans les reins, une certaine quantité du NH_3 formé à partir de la glutamine n'est pas excrétée par l'urine et revient à la circulation générale ; le sang de la veine rénale est toujours moins riche en glutamine, mais plus riche en NH_3 que celui de l'artère.

B) DETOXIFICATION (fig. 18)

La formation tissulaire de glutamine non toxique, forme de transport sanguin, en est la première étape. Dans le foie, cette glutamine participe à la formation de l'urée. Dans les reins, elle libère, grâce à la glutaminase, une quantité de NH_3 d'autant plus importante qu'il y a dans les tubuli plus de radicaux acides à éliminer. L'ammoniogénèse rénale augmente donc avec l'acidose et diminue avec l'alcalose. Comme ce qui reste de glutamine, n'ayant pas cédé son NH_3 , réapparaît dans la veine rénale pour rejoindre le foie où elle s'intègre dans le cycle de l'uréogénèse, on conçoit que la quantité de glutamine transformée en urée varie inversement à celle utilisée par les reins sous forme de sels ammoniacaux. Le coefficient d'imperfection uréogénique de MAILLARD (rapport dans l'urine entre N ammoniacal/

N uréique) est donc essentiellement un coefficient d'acidose (cf. *Chapitre III*). L'acide aspartique intervient deux fois dans le cycle de l'ornithine et de l'urée (formation de carbamyl aspartique, formation d'arginine).

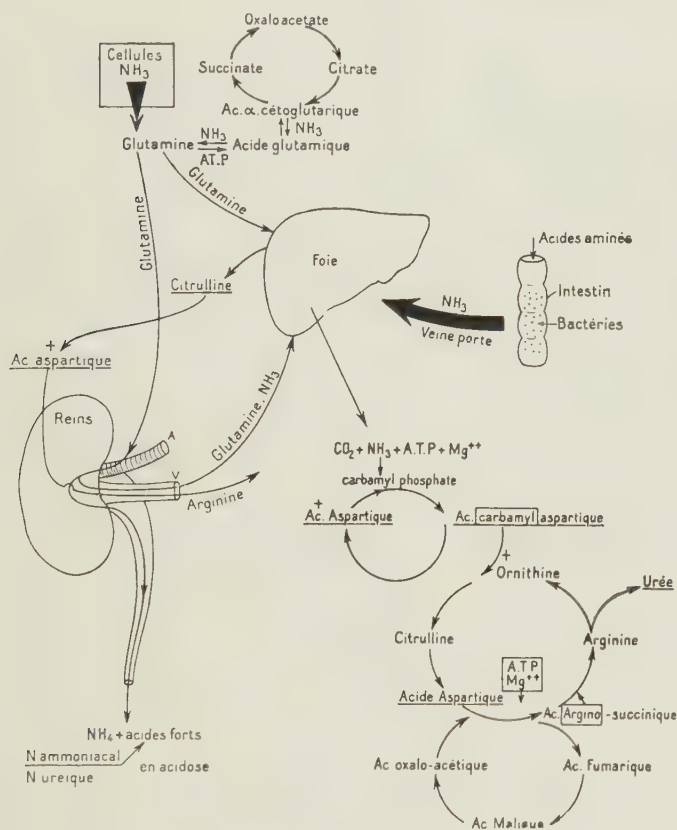


Figure 18

Schéma de la circulation de l'ammonium dans l'organisme
(d'après LABORIT)

La transformation de la citrulline en arginine consiste en une transamination entre citrulline et acide aspartique. Cette réaction a lieu dans le foie et dans le rein. Or, l'arginine absorbée par voie intestinale est transformée par le foie en ornithine et urée. Le taux d'arginine indispensable à la nutrition cellulaire, seul acide aminé

présent dans toutes les protéines, risquerait, en l'absence de la transamination rénale, de ne pas être maintenu à un taux suffisant dans les humeurs (BOULANGER [11]). Grâce à l'acide aspartique, c'est donc aux reins qu'incombe la synthèse de l'arginine, alors que c'est aux cycles oxydatifs tissulaires et à ceux du foie qu'il incombe de transformer l'ion ammonium en glutamine puis en urée.

Il existe donc un certain nombre de facteurs, réagissant les uns sur les autres. Un schéma permet de mieux préciser ces interactions, surtout s'il adopte un mode de représentation tel qu'en usent les cybernéticiens [70]. Dans ce langage commode qui précise mieux la *dynamique* du phénomène, les facteurs sont représentés par des flèches frappées du signe + ou — suivant qu'ils augmentent ou diminuent l'effet, également une flèche ; conventionnellement, la flèche du facteur se dirige vers l'effecteur dont s'éloigne celle de l'effet. La rétroaction de l'effet sur les facteurs (flèche unissant les deux précédentes en dehors de l'effecteur) peut être positive ou négative (agissant dans le même sens ou en sens opposé au facteur). On dit alors qu'il y a fonctionnement en tendance (cercle vicieux) ou en constance (limitation de l'effet par lui-même). La plupart des rétroactions physiologiques (mais non pathologiques) sont de type en constance.

Par commodité, nous présentons le schéma complet, utilisable pour la physio-pathologie dont nous n'exposerons ici que la partie physiologique et paraphysiologique (jeûne) (*fig. 20*, p. 137).

L'effecteur choisi est le milieu extra-cellulaire (M.E.C.) ou, plus précisément, le rapport
$$\frac{B\text{CO}_3\text{H}}{H\text{CO}_3\text{H}}$$
 dans ce milieu ; et l'effet sa concentration en acide carbonique $[\text{CO}_3\text{H}_2]$.

En physiologie, le facteur positif de cet effecteur sera la libération par un métabolisme aérobie à partir de substrats exogènes, surtout hydrocarbonés, de $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ et les facteurs négatifs l'élimination de CO_2 par les poumons et d'ions H^+ par les reins. Le métabolisme de l'ion ammonium apparaît d'importance secondaire puisque le foie sain déttoxique NH_3 intestinal et que l'apport exogène en hydrates de carbone assume une part essentielle des dépenses métaboliques cellulaires. La concentration en $[\text{CO}_3\text{H}_2]$ du M.E.C. est facilement maintenue puisque, à partir de cet effet, les rétroactions négatives font travailler l'effecteur M.E.C. en « constance ». Il apparaît à l'évidence que la correction des facteurs en plus ou en moins se réalise à partir de la valeur même de l'effet. Par exemple, si une augmentation limitée du métabolisme cellulaire aérobie aboutit à une libération plus importante de CO_3H_2 en élevant la concentration

du M.E.C. et en abaissant le pH, le centre respiratoire excité (dépolarisé) augmente la ventilation ; CO_2 et H_2O sont plus activement éliminés. Dans la cellule tubulaire rénale, le CO_3H_2 piège un ion Na^+ en échange d'un ion H^+ excrété dans les urines ; CO_3HNa réintègre

le M.E.C. aidant à rétablir l'équilibre $\frac{\text{B CO}_3 \text{H}}{\text{H CO}_3 \text{H}}$; l'élimination de l'ion H^+ tend à rétablir le pH à sa valeur normale.

En jeûne, l'organisme doit faire appel aux lipides, aux protéines et à la néoglucogénèse pour assurer son approvisionnement énergétique. Le fonctionnement métabolique aboutit à la formation d'acides organiques et d'ions ammonium. Les réserves glycogéniques hépatiques et musculaires sont rapidement épuisées (classiquement en douze heures). Si les métabolismes oxydatifs sont en outre perturbés (hyperthermie, anesthésie, etc.), l'acidose est aggravée : le métabolisme libère moins de CO_3H_2 , peu dissocié, et plus d'acides organiques, acides forts qui prennent sa place sur les cations B dans $\text{B CO}_3 \text{H}$.

A l'étage cellulaire, la surproduction en NH_3 , conséquence des processus cataboliques de désamination, nécessite une production accrue d'acide glutamique, qui forme la glutamine, et donc d'acide α cétooglutarique : toutes les étapes du cycle tricarboxylique sont accélérées. Le métabolisme oxydatif est brusquement accru ; il ne peut l'être qu'aux dépens de substrats. D'où catabolisme protéique augmenté et augmentation de la production de NH_3 . La cellule travaille en « tendance » et non plus en « constance ». Le cycle tricarboxylique peut même s'épuiser, ce que les neurones centraux traduiraient par le coma. C'est du moins l'explication, en physiologie, fournie par BESSMAN⁵ et généralement admise.

Les réactions entre acide α cétooglutarique, acide glutamique et glutamine sont réversibles, donc liées aux quantités de substrats en présence. Quand, par suite de l'épuisement du cycle tricarboxylique, l'acide α cétooglutarique vient à manquer, les réactions d'équilibre s'inversent, libérant à nouveau NH_3 à partir de la glutamine. L'hyperammoniémie apparaît donc avant tout comme un test de troubles profonds des métabolismes oxydatifs, tant au niveau du foie qu'au niveau des tissus, à condition que l' NH_3 camouflé dans la glutamine ne soit pas éliminé. Or, la glutamine est charriée jusqu'au foie et aux reins dont nous admettons dans ce chapitre le fonctionnement normal.

(⁵) Avec la réserve d'une non fourniture par un foie défaillant de 5-hydroxy-tryptophane.

Au foie, le cycle de l'ornithine aboutit à la citrulline et à l'urée. Au rein, des anions forts sont éliminés pour compenser la libération cellulaire d'acides organiques qui ont pris la place de CO_3H dans le

$$\frac{\text{B CO}_3\text{H}}{\text{H COA H}}$$
 rapport

Le CO_2 est ventilé par les poumons, le Na^+ réabsorbé par les cellules tubulaires en échange d'un ion H^+ qui est, on le sait, combiné à un anion fort pour donner naissance à un acide fort. Ce dernier est tamponné par le NH_3 , arraché à la glutamine dans les cellules tubulaires en donnant un sel d'ammonium. Sa formation est donc un moyen pour l'organisme d'éliminer ses ions H^+ . L'équilibre entre production et élimination d'ions H^+ est encore maintenu.

Ainsi, faisant retour au foie après son passage dans le rein, le sang est d'autant moins riche en glutamine qu'il y a plus d'acides forts à éliminer (pour compenser l'acidose due à la libération cellulaire d'acides organiques). Le foie trouve alors moins de matériaux pour faire l'urée, toutes choses restant égales par ailleurs en ce qui concerne le NH_3 intestinal. Nous retrouverons le coefficient d'imperfection uréogénique témoin de l'équilibre acide-base.

On comprend alors l'importance d'un apport massif en hydrates de carbone (dont l'insuline favorise l'utilisation) susceptible de limiter le catabolisme azoté et lipidique, générateur d' NH_3 et d'acides organiques, chaque fois que les besoins énergétiques sont augmentés.

On comprend les inconvénients du jeûne en général, du jeûne pré-opératoire en particulier, facteur d'acidose et de catabolisme lipido-protéique. On comprend l'intérêt au contraire du jeûne protéique immédiatement pré-opératoire accompagné d'un approvisionnement glucidique abondant ; l'intérêt d'une antibiothérapie de la flore intestinale ammoniogène ; l'intérêt d'une limitation des processus métaboliques chaque fois que l'on n'est pas sûr de pouvoir les approvisionner suffisamment en matériel glucidique, ce qui est malheureusement la règle ; l'importance enfin de l'intégrité des processus oxydatifs (danger de certains anesthésiques).

C) ROLE DE L'ACIDE ASPARTIQUE

S'il est admissible — et c'est ce que semble démontrer l'expérimentation — que l'acide aspartique joue le rôle principal dans l'action des aspartates, il est alors possible d'envisager ses points d'impact.

De nombreux travaux anglo-saxons [137, 31] ont montré que, sur l'organisme entier, l'acide glutamique est capable de s'opposer aux hyperammoniémies : à l'étage cellulaire, et à celui-là seul, selon toute vraisemblance (malgré l'opinion contraire de Mc BERMUTT [84]), il

rend à nouveau possible la formation de glutamine. Mais l'amélioration obtenue est transitoire comme le montrent de nombreuses observations : la réaction d'équilibre $\text{NH}_3 + \text{acide glutamique} \rightleftharpoons \text{glutamine}$ s'inverse [129, 7] lorsque la concentration en acide glutamique n'est plus suffisante ; l'ion ammonium est alors relibéré et une aggravation secondaire se manifeste.

L'acide aspartique peut agir de même à la périphérie ; l'asparagine est connue comme pouvant se comporter comme la glutamine. D'autre part, l'acide aspartique peut être transaminé en acide glutamique.

Ce sont également des travaux anglo-saxons [94] que vient la preuve d'une action hépatique de l'arginine. Les résultats cliniques publiés sont plus favorables que ceux de l'acide glutamique (dans les comas hépatiques). Or, l'acide aspartique est indispensable à la synthèse de l'arginine dans le rein et à l'entretien du cycle de l'ornithine et de l'urée dans le foie.

Bien que les dosages aient été veineux, les résultats obtenus chez le chien soumis au drip feeding peuvent laisser supposer une action hépatique des aspartates, la surproduction d'ion NH_3 étant intestinale. S'il faut admettre cependant que l'hyperammoniémie veineuse ne reflète qu'un court-circuitage hépatique avec insuffisance périphérique, l'argument tombe de lui-même. Par contre, si le taux artériel est bien identique à celui des veines sus-hépatiques, il faut bien admettre pour expliquer l'action des aspartates sur l'hyperammoniémie une intervention dans le métabolisme hépatique. Cet argument n'est encore pas convaincant, les dosages du choc hémorragique, artériels, chutant de manière analogue bien que le foie soit temporairement exclu. Cependant, quelques perfusions de foie isolées, trop peu nombreuses pour être publiées, nous ont montré que l'action hépatique des aspartates était probable.

Les contradictions observées proviennent en fait, non des résultats expérimentaux, mais de l'interprétation habituelle de l'hyperammoniémie. S'il est admissible que certaines perturbations métaboliques graves s'accompagnent d'une hyperammoniémie parallèle à une insuffisance du métabolisme et hépatique et périphérique de l'ammonium, la discussion doit être reprise sous un autre angle. Les données physio-pathologiques fournissant des arguments supplémentaires à l'appui de cette hypothèse, nous la discuterons ultérieurement (cf. *Chapitre V*).

Quelle que soit la justification biochimique invoquée, les résultats expérimentaux permettent de dire que tout se passe comme si les sels de l'acide aspartique agissaient sur les hyperammoniémies comme la glutamine et l'arginine associées.

B³ - LE CYCLE DE L'ORNITHINE ET DE L'URÉE

RETENTISSEMENT SUR LE METABOLISME DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

X. — SELS DE L'ACIDE ASPARTIQUE ET EXCITABILITÉ NEURO-MUSCULAIRE

L'exploration de l'excitabilité neuro-musculaire fait partie de la routine de nos études. Elle ne nous aurait pas entraîné à une exploration plus particulière de l'action des aspartates sur le système nerveux central.

Par contre, les résultats obtenus dans l'intoxication ammoniacale, la possibilité théorique que possède la cellule nerveuse d'utiliser l'acide aspartique, comme la glutamine, la possibilité également d'une participation centrale aux résultats enregistrés sur la fatigue, nous ont conduit à pousser l'étude plus avant.

Chez l'animal (lapin), l'injection intra-veineuse de la solution à 10% (0,50 à 1 g/kg) provoque dans la demi-heure suivante une hyperexcitabilité nerveuse, variable d'un animal à l'autre plus ou moins durable; l'excitabilité musculaire varie peu en hyper ou en hypo suivant l'animal.

Cette action est retrouvée chez le chien pour les doses moins importantes; elle a été aussi constatée chez l'homme normal [55] et fatigué (cf. *Chapitre V*, 10); dans ce cas, l'aspartate K favorise le retour à une excitabilité nerveuse normale ou provoque une hyperexcitabilité mais moins qu'un régularisant nerveux électif comme la Bémégride. Dans le cadre de la fatigue, l'excitabilité neuro-musculaire permet ainsi d'objectiver globalement, mieux que tout autre test, l'efficacité des sels de l'acide aspartique [135].

On peut alors supposer que les sels de l'acide aspartique interviennent dans le métabolisme du tissu nerveux, sans qu'il soit possible de préciser comment et même si cette action est centrale ou périphérique.

XI. — INTOXICATION AU CHLORURE D'AMMONIUM

L'action centrale de l'ion ammonium est connue. De nombreuses discussions ont déjà tenté d'établir des corrélations entre l'élévation de l'ammoniémie et les modifications électro-encéphalographiques qui précèdent le coma hépatique [125, 22].

Les aspartates s'étant révélés actifs dans l'intoxication (cf. *Chapitre IV*, B2, 1, 3), nous avons tenté de préciser le mécanisme de cette protection ; ils allongent de manière significative le délai d'apparition de la crise convulsive et le délai de mort.

L'association ionique K — Mg intervient, selon toute vraisemblance, dans ce résultat, mais n'explique pas la totalité du phénomène. L'inaction du bicarbonate de soude sur le délai d'apparition de la première crise exclut une action anti-acidosique.

Connaissant le rôle de la pyridoxine dans les transaminations [121], nous avons pensé améliorer les résultats obtenus en adjoignant la vitamine B6 aux aspartates. L'inefficacité constatée nous a conduit à rechercher un autre mécanisme. Or, les hydrazides sont supposés libérer de l'ammoniac [86]. Ils modifient le métabolisme nerveux. Nous nous sommes adressés à l'isoniazide. Les résultats obtenus nous ont amené à étendre cette étude de telle sorte que nous ayons finalement réalisé les protocoles suivants sur le rat (Wistar, 100 à 150 g) [75].

XII. — VITAMINE B6

a) ACTION DE LA VITAMINE B6 SUR LA TOXICITÉ DES ASPARTATES (SOLUTION A 10 %)

La vitamine B6 est injectée par voie intra-péritonéale à la dose de 250 g/kg pour 3 animaux ayant reçu simultanément 2 g/kg de la solution d'aspartates. Les autres injections de vitamine B6 ont été de 500 mg/kg pour des doses de sels de l'acide aspartique de 1 g/kg (2 animaux), 2 g/kg (2 animaux), 2,80 g/kg (10 animaux).

Aucun changement de la toxicité de la solution des sels de l'acide aspartique n'a été trouvé après l'adjonction de vitamine B6.

b) ACTION DE LA VITAMINE B6 SUR LA PROTECTION A L'INTOXICATION AU CINH_4

Il a été injecté par voie intra-péritonéale 500 mg/kg de vitamine B6, 3 g/kg d'aspartates d'une part, et, d'autre part, vingt minutes après, 1,80 g/kg de CINH_4 (9 animaux) selon le protocole déjà réalisé sans vitamine B6.

Aucune variation significative n'est enregistrée par rapport aux témoins sans vitamine B6 (*Tableau XIX*).

XIII. — ISONIAZIDE

a) ACTION DE L'ISONIAZIDE SUR L'INTOXICATION AU CINH_4

5 mg/kg d'isoniazide et 1,20 g/kg de CINH_4 ont été injectés par voie intra-péritonéale à deux séries de 9 animaux : l'une pour laquelle l'isoniazide a été injectée quinze minutes avant, l'autre vingt minutes avant l'injection de CINH_4 .

Aucun changement significatif n'est apporté par l'isoniazide aux délais de la première crise convulsive et de la mort après injection de CINH_4 (*Tableau XX*).

b) ACTION DE L'ISONIAZIDE SUR LA PROTECTION DES ASPARTATES CONTRE LA CRISE AU CINH_4

5 mg/kg d'isoniazide et 3 g/kg d'aspartates ont été injectés simultanément par voie intra-péritonéale vingt minutes avant l'injection de 1,20 g/kg (9 animaux) et 1,80 g/kg (9 animaux) de CINH_4 .

Le retard à l'apparition de la première crise convulsive et de la mort due au CINH_4 apporté par les sels de l'acide aspartique se trouve supprimé par l'isoniazide (plus nettement pour la dose faible : 1,20 g/kg de CINH_4), comme le montrent les *Tableaux XXI* et *XXII*.

c) ACTION DE LA VITAMINE B6 SUR LE PROTOCOLE PRÉCÉDENT

Le protocole est le même que le précédent, mais avec adjonction de vitamine B6, 500 mg par voie sous-cutanée, avec hyaluronidase (9 animaux) et sans hyaluronidase (9 animaux) (vingt minutes avant 1,20 g/kg de CINH_4).

Le *Tableau XXIII* montre que la vitamine B6 ne change rien à l'inhibition, apportée par l'isoniazide, de la protection par les sels de l'acide aspartique contre l'intoxication au CINH_4 ($> 0,1$ au test de STUDENT).

d) PROTECTION PAR LES ASPARTATES DES CRISES CONVULSIVES
DUES A L'ISONIAZIDE

3 g/kg d'aspartates ont été injectés vingt minutes avant 750 mg/kg d'isoniazide en solution aqueuse à 2,5 %, tous deux par voie intrapéritonéale. Le *Tableau XXIV* résume les délais d'apparition de la première crise convulsive. Les sels de l'acide aspartique protègent contre les manifestations convulsives que provoquent les doses mortelles d'isoniazide ($P < 0,001$ au test de STUDENT). Les animaux témoins sont morts dans les quatre-vingt-dix minutes qui ont suivi l'injection d'isoniazide, alors que les essais sont morts beaucoup plus tardivement.

XIV. — DISCUSSION

Il ne paraît pas étonnant de constater que l'acide aspartique (ou ses sels) protège contre les convulsions dues à un sel d'ammonium. KREBS avait montré, dès 1935 [53], que l'acide L glutamique (mais non le D qui est inefficace et inverse la réaction) diminue la concentration en NH_3 de coupes cérébrales, par formation de glutamine. SAPIRSTEIN a confirmé [115] que l'acide L glutamique protège le lapin contre les convulsions provoquées par le CINH_4 . La dose (2,50 g par animal), le sel ammoniacal employé, sont pratiquement les mêmes que dans notre protocole. Il serait ainsi possible d'envisager dans notre protocole la formation d'asparagine (ou même de glutamine par transamination préalable de l'acide aspartique en glutamique). Et cependant, SAPIRSTEIN a souligné l'inefficacité totale d'une dose équimoléculaire d'acide L aspartique. Dans ces conditions, il faut admettre, soit que l'espèce animale est sensible de manière différente (rat, lapin), ce qui est assez peu vraisemblable, soit que la forme non saline utilisée permet à l'acide glutamique un passage de la barrière hémato-méningée (ou de la membrane cellulaire) interdit à l'acide aspartique mais non à ses sels, soit que le métabolisme de l'acide aspartique est plus lent que celui du glutamique (l'acide glutamique ou aspartique était injecté par SAPIRSTEIN immédiatement avant (I.V.) le CINH_4 ; les sels de l'acide aspartique l'ont été vingt minutes avant I.P.).

Ces hypothèses méritent d'être discutées. La formation de glutamine a été longtemps invoquée comme procédé de détoxification de l'ion ammonium par le cerveau. Cependant, les investigations biochimiques ont montré que tout n'était pas aussi simple : le glucose (et plus accessoirement ses produits de dégradation, lactate, pyruvate) joue un rôle prépondérant dans l'accumulation de glutamate dans la

TABLEAU XIX

Protection procurée par les aspartates (3 g/kg) contre les convulsions au CINH_4 (1,80 g/kg) avec ou sans vitamine B6 (500 mg/kg)

	CINH_4 + aspartates + vitamine B6	CINH_4 + aspartates (témoins)
Première convulsion	8'40" ± 2'45"	8'30" ± 1'58"
Mort	11' 3'25"	12' ± 4'25"

TABLEAU XX

Intoxication au CINH_4 (1,20 g/kg) en présence d'isoniazide (5 mg/kg)

	Témoins CINH_4	CINH_4 + isoniazide (15 minutes avant)	CINH_4 + isoniazide (20 minutes avant)
Première crise	6'30" ± 2'25"	5'10" ± 1'	7'40" ± 3'20"
Mort	10' ± 5'10"	9'10" ± 1'35"	11'10" ± 4'10"

TABLEAU XXI

Suppression par l'isoniazide (5 mg/kg) de la protection conférée par les aspartates (3 g/kg) contre la crise convulsive au CINH_4 (1,20 g/kg).

	Témoins CINH_4	CINH_4 + sels de l'acide aspartique + isoniazide	CINH_4 + sels de l'acide aspartique
Première crise convulsive	6'30" ± 2'25"	9'55" ± 2'40"	23' ± 7'30"
Mort	10' ± 5'10"	11'15" ± 1'05"	33' ± 13'50"

TABLEAU XXII

Suppression par l'isoniazide (5 mg/kg) de la protection conférée par les aspartates (3 g/kg) contre la crise convulsive au CINH_4 (1,80 g/kg).

	Témoins CINH_4	CINH_4 + sels de l'acide aspartique + isoniazide	CINH_4 + sels de l'acide aspartique
Première crise convulsive	3'15" $\pm 50''$	5'10" $\pm 45''$	8'30" $\pm 1'50''$
Mort	4' $\pm 30''$	7'20" $\pm 1'20''$	12' $\pm 4'25''$

TABLEAU XXIII

Action nulle de la vitamine B6 (500 mg/kg) par voie sous-cutanée avec ou sans hyaluronidase sur l'inhibition par l'isoniazide (5 mg/kg) de la protection conférée par les aspartates (3 g/kg) contre les crises convulsives au CINH_4 (1,20 g/kg).

	Témoins CINH_4 + isoniazide + sels de l'acide aspartique	(A) CINH_4 + isoniazide + sels de l'acide asp. + vitamine B6 + hyaluronidase	(B) CINH_4 + isoniazide + sels de l'acide asp. + vitamine B6
Première convulsion	9'55" $\pm 2'40''$	9'05" $\pm 1'35''$	9'55" $\pm 2'25''$
Mort	11'15" $\pm 1'05''$	14'15" $\pm 4'20''$	12'05" $\pm 4'20''$

TABLEAU XXIV

Protection par les aspartates (3 g/kg, 20 minutes avant) contre les crises convulsives dues à l'isoniazide (750 mg/kg).

Isoniazide	Isoniazide + sels de l'acide aspartique
25'40" $\pm 1'50''$	37'40" $\pm 2'45''$

cellule cérébrale [126]. Des travaux plus récents ont même démontré la formation dans la cellule nerveuse d'acide glutamique, de glutamine, d'acide γ amino-butyrique, d'acide aspartique et d'alanine à partir du glucose (éléments marqués). En présence de potassium, si la quantité totale d'acides aminés n'est guère modifiée, leur proportion change (sauf pour l'alanine qui reste inchangée). Par contre, la présence de L glutamate de Na diminue la production de glutamine et d'acide γ amino-butyrique à partir du glucose ; l'adjonction de sel de potassium au glutamate augmente au contraire et la consommation d'O₂ et la formation de glutamine et d'acide γ amino-butyrique [110]. Tout se passe donc comme si en présence d'acide glutamique et de potassium le glucose formait plus de glutamine et d'acide γ amino-butyrique. La forme de sel de potassium de l'acide aspartique n'est peut-être pas indifférente à son action.

En outre, ces acides aminés (glutamique, aspartique, alanine) sont les formes d'entrée du métabolisme des protides dans le cycle tricarboxylique. L'alanine non touchée par l'action du K semble peu intéressante. Par contre, les acides aspartique et glutamique n'interviennent pas au même niveau de ce cycle et il n'est pas possible de préjuger des résultats qu'aurait donné le remplacement du glutamate de Na par un aspartate de Na.

Or les hypothèses concernant la pathogénie des comas « hépatiques » s'orientent actuellement beaucoup plus vers la notion d'un défaut de substrats du cycle de KREBS (α céto-glutarique, en particulier) que d'un manque d'acide glutamique [6, 7]. Si la notion de réaction limitante du cycle est exacte (cf. *Chapitre III* et *infra*), il est vraisemblable que l'acide aspartique est plus apte à alimenter ce cycle que l'acide glutamique.

Le 5-hydroxytryptophane, précurseur de la sérotonine, est synthétisé par le foie. Il n'est pas exclu qu'au cours d'une intoxication ammoniacale sur foie insuffisant le défaut de ce précurseur intervienne dans la symptomatologie nerveuse observée (BESSMAN, in [32]). Cette explication ne semble pas à retenir pour le protocole expérimental d'intoxication aiguë que nous avons réalisé. Il en est de même du rôle de coenzyme de la choline-acétylase, attribué par NACHMANSOHN à l'acide glutamique, hypothèse appuyée par les constatations de MINZ sur le coenzyme A [93, 27].

Par contre, la constatation de DAVENPORT, que l'acide glutamique permet de restaurer chez le rat le seuil de convulsion électrique (électro-choc) abaissé par une carence en pyridoxine, permet d'envisager le rôle des transaminations dans le mécanisme d'action des aspartates [24].

Or, le fait que l'action protectrice des sels de l'acide aspartique sur les convulsions dues au ClNH_4 n'est pas influencée par l'adjonction de vitamine B6, le fait aussi que cette dernière ne change rien à la toxicité des aspartates, porteraient à croire que l'action thérapeutique de ces sels n'est pas liée aux transaminases. Ces faits méritent d'être discutés (cf. *infra*).

Mais le protocole de cette expérimentation fournit d'autres éléments dont la discussion préalable est nécessaire. La toxicité des hydrazides est connue : ASTWOOD [1], DIEKE [28] constatent leur action convulsivante mortelle et DEBEY et collaborateurs [26] notent l'efficacité antidotique étudiée plus récemment par JEANNEY et coll. [48]. L'activité convulsivante de l'isoniazide en particulier a été mise en évidence par BENSON et coll. [5] ; la tendance convulsivante des malades tuberculeux traités par l'isoniazide a même été rapportée par PLEASURE [103]. Chez le rat, les doses de 150 mg/kg sont admises comme 50 % léthales. Dans la recherche d'une protection par les aspartates, nous avons utilisé volontairement des doses beaucoup plus élevées (750 mg/kg) qui provoquent rapidement un syndrome suraigu.

La longue période de latence, aux doses moyennes, entre l'injection et l'apparition des premières convulsions ainsi que l'uniformité des doses efficaces, quelles que soient les voies d'administration, ont fait admettre à la majorité des auteurs que l'isoniazide agissait en provoquant des perturbations biochimiques du cerveau. Les délais plus brefs que nous avons obtenus avec des doses très supérieures n'infirmement cependant pas cette opinion.

Il est possible que l'action convulsivante soit liée à l'inactivation par l'isoniazide des amino-oxydases. Il en résulterait une accumulation d'histamine, de sérotonine ou d'autres amines dans le cerveau. Mais différents contrôles [49] permettent de penser que l'interaction sur l'activité amino-oxydasique n'est pas un facteur important de l'effet convulsivant.

De même, l'intoxication ammoniacale ne paraît pas jouer un rôle majeur. Nous n'avons pas trouvé d'action aggravante de l'isoniazide à l'égard des convulsions dues au ClNH_4 , confirmant ainsi le travail (que nous ignorions à l'époque) de JENNEY et PFEIFFER [49] qui montre que la semicarbazide n'abaisse pas le seuil des convulsions provoquées par l'acétate d'ammonium. Ces auteurs concluent que la quantité d' NH_4 libérée par la semicarbazide est infiniment petite, comparée aux doses d'ammonium nécessaires à provoquer des convulsions.

Par contre, COLE et collaborateurs [21] ont montré que le lactate, le citrate, le glutamate, le pyruvate, le fumarate, le succinate de sodium prolongeraient la vie des animaux intoxiqués à l'hydrazine. CEDRANGOLO a noté l'efficacité clinique de l'acide glutamique [17]

dans l'intoxication à l'isoniazide. POPE [108] a testé certains intermédiaires du cycle de KREBS connus pour leur antagonisme à l'égard de l'inhibition par l'isoniazide de la croissance du b. tuberculeux. Deux seulement de ces intermédiaires : l' α -cétooglutarate et le pyruvate de sodium, possèdent une action antagoniste contre les convulsions. Tous les deux contiennent une fonction cétone capable de se combiner avec les hydrazides. Or, la fonction cétone protège la souris contre les convulsions dues à la semicarbazide et l'acétone protège contre la mort et contre les convulsions. Est-ce le groupement cétone qui protège l'animal avec l'emploi de l' α -cétooglutarate et du pyruvate ? JENNEY et PFEIFFER signalent qu'alors on devrait trouver une protection avec l'oxaloacétate et ces deux auteurs de conclure avec POPE que le pyruvate et l' α -cétooglutarate protègent par un autre mécanisme que leur combinaison avec l'hydrazide. Avec WILLIAMS et ABDULIAN [146], ils pensent qu'ils agissent par une fonction liée aux réactions métaboliques mettant en jeu le pyridoxal. N'en serait-il pas de même pour les sels de l'acide aspartique ? Mais alors, comment expliquer que la vitamine B6, comme nous l'avons constaté, ne change en rien l'action préjudiciable de l'acide aspartique contre les convulsions provoquées par le CINH_1 , alors que par ailleurs l'isoniazide utilisée isolément n'abaisse pas le seuil de ces convulsions ?

Il faut pour cela rappeler les travaux touchant de près le sujet qui nous occupe, réalisés récemment par KILLIAM et collaborateurs [50]. Recherchant le taux des amino-acides présents dans le cerveau après convulsions dues à la semicarbazide, ils trouvèrent une quantité réduite de façon significative du seul acide γ -amino-butyrique (G.A.B.A.), alors que le taux de l'acide aspartique en particulier n'avait pas changé. Ils ont également étudié l'inhibition par les hydrazides de certains enzymes, la l-glutamique décarboxylase², la l-cystéine désulphydrase et la glutamique aspartique transaminase. *In vitro*, les hydrazides y compris l'isoniazide sont de puissants inhibiteurs de ces trois enzymes. Par contre, *in vivo*, ces agents n'influencent pas l'activité de la l-cystéine désulphydrase et de la glutamique aspartique transaminase, alors qu'ils inhibent la l-glutamique décarboxylase. Mais cette inhibition est complètement renversée *in vivo* et *in vitro* par l'addition de vitamine B6. Ces faits font penser à KILLIAM et BAIN [52], puisque la transaminase glutamique aspartique et la l-glutamique

(²) L'isoniazide inhibe la décarboxylase extraite d'une bactérie, proportionnellement au logarithme de sa concentration. Cette action est quatre fois plus nette pour l'acide aspartique que pour l'acide glutamique. Le pyridoxal-phosphate lève cette inhibition. L' α cétooglutarate, à très faible concentration, agit sur le pyridoxal-phosphate [16]. Cette constatation est à rapprocher de l'hypothèse de NACHMANSOHN.

acide décarboxylase sont toutes deux catalysées par le coenzyme phosphate de pyridoxal, que dans le premier cas l'apoenzyme est saturé avec le coenzyme et que leur liaison est stable. Il n'en serait pas de même dans le second cas. En effet, la transaminase n'est pas stimulée par l'adjonction de phosphate de pyridoxal, et les produits finaux de la réaction entre amino-acides et enzyme ne sont pas altérés par les hydrazides chez l'animal intact.

Cette opinion concorde avec nos résultats qui montrent que l'injection de vitamine B6 n'améliore ni l'efficacité des sels de l'acide aspartique envers les convulsions dues au CINH_4 , ni leur toxicité propre, ni la diminution de leur action protectrice contre le CINH_4 par l'isoniazide. Ainsi, pour KILLIAM, l'action inhibitrice des hydrazides porte essentiellement *in vivo* sur la décarboxylase de l'acide l-glutamique. Cet enzyme est celui qui forme l'acide γ -amino-butyrrique (G.A.B.A.) à partir de l'acide glutamique. Or, de nombreux auteurs ont mis en évidence récemment le rôle probable de cet acide comme régulateur de l'activité du système nerveux central. BAZEMORE et ELLIOTT [3] pensent qu'il s'agit du principe inhibiteur central isolé par FLOREY. Ainsi l'inhibition de sa synthèse cérébrale par l'isoniazide inhibant la décarboxylase de l'acide l-glutamique, serait à l'origine des convulsions dues à l'isoniazide. PURPURA et collaborateurs [109] ont montré que le G.A.B.A. était un régulateur de la transmission nerveuse. Ils ont appliqué cet amino-acide à la surface du cortex cérébral et ont constaté une inhibition, puis une inversion de la composante négative de la réponse corticale, de la réponse transcalleuse et du recrutement. KILLIAM [51] a confirmé ces résultats en montrant que la thiosemicarbazide qui bloque la synthèse du G.A.B.A. augmente l'intensité des potentiels négatifs de la surface du cerveau qui disparaissent par l'injection de vitamine B6 ou l'application de G.A.B.A. au niveau des électrodes. Les études sont encore trop récentes pour attribuer un rôle défini au G.A.B.A. dans le fonctionnement cérébral, mais ce rôle est probablement considérable.

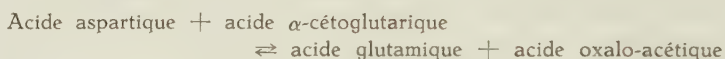
Il est intéressant de rappeler la chaîne des réactions dans laquelle il se trouve situé. L'amination de l'acide α céto-glutarique intermédiaire du cycle de KREBS, aboutit à la formation de l'acide glutamique. Celui-ci, décarboxylé, donne le G.A.B.A. Mais BESSMAN et collaborateurs [8] ont montré que celui-ci pouvait être transaminé avec plus d'acide α céto-glutarique pour former de la semialdéhydesuccinique et cette dernière hydratée pour former le succinate. Il s'agit donc d'un véritable cycle accessoire qui peut court-circuiter le cycle de KREBS entre l'acide α céto-glutarique et le succinate.

« Or, cette étape du cycle tricarboxylique a été considérée comme la réaction limitant la vitesse du cycle (nous rappellerons également

qu'à ce niveau et à celui-là seulement sont formées quatre liaisons riches en énergie — cf. *Chapitre III*). Ainsi, la vitesse du cycle entier pourrait être régulée par celle de ce cycle accessoire. Enfin, cette position du cycle tricarboxylique est également importante parce que la glutamine est la seule substance capable de passer librement la barrière hémato-méningée et représente donc un mécanisme de réapprovisionnement en substrats pour le cycle tricarboxylique cérébral à partir du sang circulant. [51] »

De plus, dans toutes les lignées animales, le G.A.B.A. est uniquement rencontré dans le cerveau³. En effet, l'enzyme qui en assure la synthèse, laquelle a été observée *in vitro*, la l-glutamique décarboxylase, est uniquement cérébrale, tandis que son enzyme de destruction, la transaminase, se trouve dans tous les organes, surtout le foie [114]. Ainsi, le G.A.B.A. injecté à la périphérie, ou ne passe pas la barrière hémato-méningée, ou est détruit immédiatement. Il n'a donc aucun effet central.

La question se pose alors de savoir si les sels de l'acide aspartique ne sont pas capables de s'introduire dans ce cycle accessoire quand on connaît la similitude de fonctions biochimiques qui unit acide glutamique et acide aspartique, la glutamine et l'asparagine. La transamination de l'acide aspartique en acide glutamique exige la présence d'acide α céto-glutarique. Elle en demande d'autant plus qu'il y a d'acide aspartique, car :



Il n'est pas exclu de penser que l'acide α céto-glutarique utilisé dans la transamination ci-dessus ne pourra guère servir à la transamination en semi-aldéhyde succinique du G.A.B.A. dont le taux, de ce fait, diminuera beaucoup moins rapidement. L'acide glutamique formé peut donner alors de la glutamine et détoxifier NH_3 , mais l'acide oxalo-acétique peut aussi éviter l'épuisement du cycle tricarboxylique qu'on a rendu responsable de l'apparition du coma par intoxication ammoniacale.

Ainsi, l'action des aspartates sur les manifestations nerveuses centrales de l'intoxication ammoniacale sont-elles explicables moins simplement qu'on a pu le croire. Mais il est probable que les aspartates y agissent synergiquement et en favorisant la détoxification de l'ion ammonium dans le cycle de l'ornithine et de l'urée et en inhibant

(³) Il est intéressant de remarquer qu'à côté du G.A.B.A. et uniquement cérébral comme lui, existe l'acide N acétyl aspartique dont le rôle n'est jusqu'à présent pas élucidé [128, 85].

l'effet de cet ion sur la cellule nerveuse. Leur emploi thérapeutique dans le coma hépatique et toutes les intoxications ammoniacales aiguës semble donc indiqué. Il n'est pas exclu que d'autres perturbations métaboliques centrales, auxquelles participe l'ion ammonium, puissent aussi bénéficier de leur action. Les crises d'agitation motrice et confuso-hallucinatoire, étiquetées « *delirium tremens* », sont fréquentes chez les brûlés [138]. Elles ont disparu depuis l'emploi des aspartates. Or, LABORIT et COIRAULT ont montré qu'au cours de *delirium tremens* il existait de profondes perturbations du métabolisme de l'ion K [62]. Si l'on pense que la pharmacologie de cet ion est proche de celle de l'ion ammonium, que, par la nature même de leur affection, les alcooliques chroniques sont en général des insuffisants hépatiques et détournent probablement mal les surcharges ammoniacales, que les *delirium tremens* authentiques apparaissent souvent après des agressions (chirurgicales surtout), facteurs de vaso-constriction splanchnique et donc d'anoxie hépatique temporaire, il est vraisemblable que l'action des aspartates dans cette affection mériterait d'être étudiée. Il faut y ajouter que les courbes d'excitabilité neuro-musculaire des alcooliques chroniques sont en général inversées [62, 112], que l'hypoexcitabilité nerveuse est fréquente et que les aspartates améliorent justement cette excitabilité. Il est d'ailleurs probable qu'il existe là un reflet global et approximatif des désordres signalés plus haut.

Si nous n'avons pu réaliser ce travail, c'est que la surveillance et le traitement des *delirium tremens* sont actuellement assez bien codifiés pour qu'il nous ait été difficile de trouver des malades justiciables de cet apport et dont l'évolution soit évidemment influencée par les sels de l'acide aspartique.

Il est possible enfin que le traitement des accidents nerveux dus aux hydrazides bénéficie de l'action des aspartates et que certaines épilepsies, bien que l'acide glutamique ait donné des résultats décevants, y soient également sensibles.

Chapitre V

APPLICATION DES NOTIONS EXPERIMENTALES EN PHYSIOPATHOLOGIE

L'action de l'acide aspartique (ou de ses sels) sur l'animal entier se présente donc plus comme métabolique que comme pharmacologique. L'hypothèse de travail sur une comparaison possible des effets « *in vitro* » et « *in vivo* » a permis la mise en évidence de *faits expérimentaux* concluants.

Il restait à savoir si, en pathologie, des effets bénéfiques pouvaient être retirés de ces actions métaboliques. C'est pourquoi après une étude pharmacologique chez l'animal, puis chez l'homme, les sels de l'acide aspartique ont été utilisés au cours de fatigues aiguës, d'anoxies aiguës et d'infarctus du myocarde et de brûlures étendues.

PHARMACOLOGIE

I. — PHARMACOLOGIE ANIMALE

Les conclusions des essais entrepris chez le chien, le lapin, le rat, sont analogues à celles de l'étude toxicologique. Il n'est pas possible, avec les sels employés, de mettre en évidence une action pharmacologique propre à l'acide aspartique. Les modifications observées sont dues à l'action du cation auquel est lié l'acide.

— Le sel de K (2,5 %) provoque en effet une accélération, puis une fibrillation cardiaque, qui apparaît identique à celle que provoque un sel minéral (ClK) à la même concentration en potassium.

— Le sel de Mg (2,5 %) provoque une dépression respiratoire, une hypothermie légère, un endormissement discret, du même type que ceux provoqués par le sulfate de magnésie.

— Le mélange des deux sels, dont la toxicité rappelons-le est de l'ordre de 3,50 g/kg, n'est ni vago, ni sympathomimétique ou lytique. Il n'est pas ganglioplégique. Il ne potentialise pas les anesthésiques barbituriques et, contrairement à ce que nous avons cru remarquer au début de son emploi, ne raccourcit pas la narcose qu'ils provoquent. Il ne potentialise pas non plus le chlorethiazol. Il n'a pas d'effets respiratoires sauf aux doses sub-toxiques où l'effet du Mg^{++} se manifeste. Il ne provoque pas chez l'animal, même à des doses toxiques, de nausées ni de vomissements comme il en a été signalé avec l'acide glutamique [132].

II. — PERFUSIONS CHEZ L'HOMME

G. LABORIT, A. KIND, J.M. JOUANY ont perfusé la solution (10 %) à des sujets en bon état général mais susceptibles de bénéficier de l'action du produit, en période pré-opératoire ou dans les suites traînantes d'interventions chirurgicales [55].

Six malades ont reçu, en trente à quarante-cinq minutes, toujours dilués dans 300 ml de soluté glucosé à 10 %, 60 ml, deux 40 ml, deux 20 ml (soit 25 à 80 mg/kg).

Avec 60 ml en trente minutes, certains malades ont présenté quelques nausées avec rougeur de la face, sueur abondante, sans manifestations cardio-vasculaires cependant, contrairement aux observations animales, mais comme il avait été remarqué avec l'acide glutamique [132].

Pour les suivants, la dose a été diminuée et la durée de perfusion augmentée. Exception faite pour les dosages urinaires qui ont porté sur les urines de vingt-quatre heures avant et après la perfusion, les examens ont été pratiqués immédiatement avant et trente minutes après la fin de la perfusion. Les auteurs ont recherché :

a) *Dans le sang* : l'urée, la réserve alcaline, le chlore, le sodium, le potassium et l'ammoniémie.

b) *Dans l'urine* : l'urée, le potassium, le sodium, l'azote ammoniacal, le coefficient de MAILLARD dans 4 cas.

c) *L'excitabilité neuro-musculaire* : avec le rhéotome électronique de PLUVEN et GUIOT.

d) *Le pouls, la tension artérielle, l'électrocardiogramme* dans les dérivations standard et les unipolaires des membres.

e) *La consommation d'oxygène*, avec l'appareil de DURUPT.

RESULTATS
(pour 10 malades — moyenne)

a) DANS LE SANG :

	<i>Avant</i>	<i>Après</i>
Urée	0,34 g/l	0,28 g/l

Les valeurs obtenues ont été quatre fois identiques et six fois inférieures après perfusion.

Réserve alcaline	59 vol	54 vol
------------------------	--------	--------

Huit chiffres obtenus après perfusion ont été inférieurs à ceux obtenus avant, l'un égal, un supérieur.

Sodium	3,14 g/l	3,28 g/l
--------------	----------	----------

Neuf chiffres sur 10 sont supérieurs après perfusion. Un seul est inférieur.

Potassium	147 mg/l	153 mg/l
-----------------	----------	----------

Les variations du potassium ne sont pas significatives.

Ammoniémie	1,1 γ	0,7 γ
------------------	--------------	--------------

Neuf ammoniémies sur dix sont abaissées après perfusion.

b) DANS LES URINES (urines de vingt-quatre heures) :

Urée urinaire

L'urée urinaire n'a pu être obtenue que quatre fois. Elle était diminuée après perfusion.

Azote ammoniacal (8 dosages)	0,76 g/l	0,40 g/l
-----------------------------------	----------	----------

Un seul s'est montré légèrement supérieur après la perfusion. Les sept autres sont inférieurs.

Le coefficient de MAILLARD (calculé dans 4 cas) :	0,06	0,05
	0,05	0,05
	0,13	0,05
	0,06	0,04

Il est donc resté inchangé dans un cas, alors que dans les trois autres il a diminué.

Les taux d'excrétion par vingt-quatre heures des sodium, potassium et chlore urinaires ne sont pas interprétables ; les chiffres obtenus ne sont pas assez nombreux et les variations insuffisamment significatives.

c) EXCITABILITÉ NEURO-MUSCULAIRE

Recherchée dans 9 cas, elle est augmentée 7 fois, principalement en ce qui concerne le nerf, et légèrement diminuée 2 fois.

d) POULS, TENSION ARTÉRIELLE, ÉLECTROCARDIOGRAMME

Le rythme du pouls, ralenti de 6 à 10 pulsations à la minute, dans 5 cas, inchangé dans 1, et accéléré de 2 à 6 pulsations/minute dans 4 autres, peut être considéré comme peu influencé.

La tension artérielle, diminuée dans 5 cas sur la maxima comme sur la minima, reste également inchangée dans 5 cas.

L'électrocardiogramme se montre inchangé dans toutes les dérivations enregistrées.

e) CONSOMMATION D'OXYGÈNE

Très légèrement augmentée dans 2 cas, légèrement diminuée dans 2 autres cas, inchangée une fois, ses variations sont ininterprétables, d'autant plus que les malades, après examens variés, perfusion et prises de sang répétées, n'étaient plus à la fin de l'épreuve (durant toute la matinée) dans les conditions requises pour une mesure correcte. Cet examen, inutilisable dans ces conditions, a été supprimé chez les derniers malades.

DISCUSSION

Les auteurs précisent que la chute de l'urée sanguine, bien que légère, leur a paru significative parce que constante. Celle de la réserve alcaline également. Le pH de la solution utilisée est légèrement alcalin (8,7) ; une acidose qui lui serait imputable ne peut être invoquée.

Par ailleurs, la diminution du coefficient de MAILLARD parle contre un mécanisme acidotique dans l'interprétation de la chute du CO_2 total plasmatique. En effet, l'azote ammoniacal urinaire présente une diminution significative, malgré la moindre élimination de l'urée urinaire dans les 4 cas où elle a été dosée.

La diminution de l'ammoniémie semble un fait des plus constants et significatif ; la perfusion de sels de l'acide aspartique dans les conditions pratiquées a semblé réduire le catabolisme azoté, confirmant

ainsi les résultats expérimentaux observés chez le chien en hypercapnie provoquée : diminution du CO_2 total plasmatique, sans acidose semble-t-il, bien que les pH n'aient pu être pratiqués.

Les variations du potassium sanguin ne sont pas significatives, malgré un apport non négligeable réalisé par la perfusion. L'élévation a peu près constante de la natrémie, malgré l'absence d'apport de ce sel, et malgré la légère dilution accompagnant la perfusion, suggère une repolarisation cellulaire, avec intégration cellulaire du potassium injecté et extrusion du sodium, interprétation appuyée par l'augmentation de l'excitabilité.

Les auteurs soulignent enfin l'innocuité du produit, en particulier sur la dynamique cardio-vasculaire, malgré les quelques petits malaises constatés lors des premières injections dont la posologie était trop élevée et le rythme de perfusion manifestement trop rapide.

Chez l'homme en bon état général, les sels de l'acide aspartique ne semblent donc pas manifester d'autres actions que celles observées chez l'animal.

ESSAIS DE TRAITEMENT

L'expérimentation rapportée avait cherché jusqu'alors à préciser le mode d'action des sels de l'acide aspartique sur l'organisme entier. Les protocoles suivants n'ont au contraire visé qu'à mettre en évidence une efficacité thérapeutique : l'hypothèse de travail s'est réduite à supposer, en fonction de données connues, un rôle curatif possible des aspartates. Les résultats obtenus permettent cependant quelques discussions pathogéniques.

III. — FATIGUE AIGUE CHEZ L'ANIMAL

C'est un syndrome complexe, dont les degrés divers, ou les manifestations variées, ne répondent sans doute pas à un mécanisme univoque [13]. Plutôt que d'en tester avec une technique fine un aspect particulier, nous avons préféré nous adresser à un test global : la nage menée jusqu'à épuisement chez le rat [65, 66].

TECHNIQUE

L'animal mâle de 250 g en moyenne fait partie d'un lot sain et homogène. Il est placé dans un réservoir aux parois lisses, suffisam-

ment profond pour qu'il ne puisse pas prendre contact avec la queue sur le fond (les dimensions de la cuve sont : longueur 90 cm, largeur 55 et hauteur 60). Pour l'obliger à nager constamment, l'eau est agitée pendant toute l'épreuve par l'arrivée, au fond du réservoir, d'un tube laissant échapper de l'air comprimé à débit constant et contrôlé. La température de l'eau est maintenue entre 28° et 30°.

Le rat est tenu pour épuisé lorsqu'il coule et n'a plus la force de revenir en surface. Il est alors retiré du bain, séché, replacé dans sa cage. Il est repris 2 h 30 plus tard, pour une nouvelle épreuve dont la durée permet de chiffrer la valeur de la récupération. Chaque animal se sert à lui-même de témoin, les deux épreuves étant séparées par quelques jours de repos : l'entraînement que pourrait représenter la première épreuve, s'il existe, ne suffit pas à modifier les résultats (8 rats testés).

Quarante-quatre animaux au total ont reçu de l'acide aspartique ou des sels, à savoir :

- acide aspartique : 8 rats ;
- acide aspartique + KCl : 6 rats ;
- aspartate de K : 10 rats ;
- aspartate de K + Mg + A.T.P. (20 rats) (comprimés utilisés en clinique : 250 mg de chaque sel d'acide aspartique + 1 mg A.T.P.). Le comprimé écrasé est dissous dans 5 ml d'eau distillée et administré au rat, par tubage, la veille de l'épreuve.

Plusieurs conditions sont absolument nécessaires pour réaliser une épreuve correcte :

— La pression de l'air comprimé doit être égale d'une fois à l'autre, de même que la hauteur de l'eau dans la cuve, de manière à obtenir un bullage régulier.

— Il est indispensable que la température de l'eau reste comparable d'une expérience à l'autre (soit qu'elle soit maintenue constante, soit que la chute progressive à partir de la température initiale soit contrôlée).

— Le régime alimentaire doit être rigoureux. Ses variations influencent en effet considérablement l'épreuve. L'addition d'orge ou d'avoine en particulier augmente très nettement, presque autant que l'acide aspartique, la durée de la première épreuve chez les témoins. Nous nous sommes même demandés si les résultats obtenus ne correspondaient pas à la correction d'une carence élective de notre régime (aliments synthétiques). Mais l'épreuve est améliorée ou aggravée conformément à l'hypothèse de travail par les apports ioniques et les glucides.

D'autre part, les résultats obtenus chez l'homme recoupent ceux de l'expérimentation animale. On peut raisonnablement lui reconnaître une valeur d'indication dans l'étude d'un problème complexe et d'abord difficile.

RESULTATS

Ils sont résumés dans le *Tableau XXV*.

On voit que l'aspartate de K et les comprimés modifient nettement les résultats en retardant l'épuisement, aussi bien à la première épreuve qu'à la récupération.

Le test de STUDENT appliqué aux deux épreuves avec comprimés est significatif ($P < 0,01$).

DISCUSSION

Les résultats sont plus clairs encore si l'on exprime l'amélioration obtenue en pourcentage et non plus en valeur absolue. Nous avons fait figurer dans ce tableau, à titre de comparaison, les résultats d'épreuves analogues pratiquées avec d'autres substances administrées par tubage (*Tableau XXVI*).

1. APPORT ÉNERGÉTIQUE

On constate que l'acide glutamique fournit une amélioration discrète. Par contre, le glucose, s'il ne favorise guère la première épreuve, permet une excellente récupération.

2. APPORT IONIQUE

Le rôle néfaste du sodium sur la récupération est ici bien mis en évidence ; la première épreuve est un peu améliorée (moins cependant qu'avec le KCl), mais la récupération se fait mal. L'effet inverse est obtenu par privation de sodium (alimentation strictement désodée pendant quarante-huit heures avant l'épreuve — eau distillée sous-cutanée deux heures avant épreuves — hyponatronémie, vérifiée par dosage sur 6 animaux à 3,07 g litre, contre 3,30 aux témoins); la première épreuve est moins bonne, mais la récupération est nettement améliorée.

3. A.T.P.

Etant donné le rôle de l'A.T.P. dans la contraction musculaire, on pouvait espérer une amélioration nette des résultats bien que le pas-

TABLEAU XXV

Epreuve de nage menée jusqu'à épuisement chez le rat. Chaque animal se sert à lui-même de témoin quelques jours avant; nous n'avons pas fait figurer les écarts types dans le tableau, chaque animal se servant à lui-même de témoin.

Produits administrés	Première épreuve (en minutes)		Deuxième épreuve (en minutes)	
	Témoins	Essais	Témoins	Essais
Acide aspartique	76	101	91	104
Acide asp. + KCl	85	107	100	105
Aspartate de K	87	122	72	152
Comprimés	115	166	100	140

TABLEAU XXVI

Epreuve de nage chez le rat. Pourcentage d'amélioration. Chaque animal est son propre témoin quelques jours avant.

	Acide asp.	Acide asp. + KCl	Aspartate de K	Aspartate comprimés
1 ^{re} épreuve	+ 33 %	+ 26 %	+ 40,5 %	+ 49,5 %
Récupération	+ 14,5 %	+ 3 %	+ 111 %	+ 40 %

	Acide glutamique	KCl	A.T.P. 1/10 ^e mg	
1 ^{re} épreuve	+ 27 %	+ 48 %	+ 21,5 %	
Récupération	+ 27 %	+ 25 %	+ 90 %	

	Glucose	ClNa	Désodage	
1 ^{re} épreuve	+ 9 %	+ 37,5 %	— 1 %	
Récupération	+ 64 %	— 7 %	+ 47 %	

sage de la barrière digestive ne soit pas certain. Or, les aspartates exceptés, c'est avec cette substance que les meilleurs résultats ont été obtenus sur la récupération. La première épreuve est un peu améliorée — ce qui peut surprendre. Les hypothèses formulées auraient plutôt permis d'envisager un résultat inverse.

4. LES ASPARTATES

On note tout de suite l'importance des améliorations obtenues avec les sels de l'acide aspartique. L'aspartate de K provoque une bonne amélioration de la première épreuve, mais surtout une amélioration considérable de la récupération, d'autant plus remarquable que ni l'acide aspartique, ni le KCl, ni même l'association des deux ne donnaient de résultat aussi franc. On peut supposer que l'acide aspartique est d'autant mieux utilisé qu'il est lié à l'ion avec lequel il est utilisé.

Enfin, c'est l'association des sels de K et de Mg avec l'A.T.P. qui donne les résultats les plus homogènes, portant à la fois sur la première épreuve et sur la récupération. C'est finalement la forme qui a été retenue pour l'utilisation humaine. Mais l'adjonction d'A.T.P. aux comprimés ne semble pas présenter d'avantages.

Mode d'action :

Etant donné les multiples théories invoquées pour expliquer la fatigue, il est difficile d'affirmer que les sels de l'acide aspartique interviennent dans tel ou tel processus.

Métabolisme de l'ammonium :

Nous avons déjà vu que la fatigue aiguë s'accompagne d'hyperammoniémie, témoin probable de perturbations métaboliques et contre laquelle les sels de l'acide aspartique sont efficaces (cf. *Chapitre IV*, B II, 6).

Facteurs toxiques :

D'une manière plus générale, le rôle d'une substance toxique est souvent invoqué dans la genèse du syndrome. A côté de l'acide lactique, WEISCHARDT aurait isolé une « cénotoxine » qui serait partiellement neutralisée par l'acide glutamique.

Il n'est pas exclu que l'apport d'un acide aminé modifie l'équilibre de la ration alimentaire, comme s'il existait une pré-carence non connue dans les conditions habituelles d'alimentation. Il est plus probable

que l'utilisation importante d'un ou plusieurs substrats du cycle de KREBS puisse créer l'équivalent d'une carence temporaire (comme dans le coma hépatique).

Excitabilité neuro-musculaire :

La fatigue s'accompagne de modifications de la chronaxie et de différents facteurs intervenant sur l'excitabilité neuro-musculaire [20]. La mesure des courbes intensité-durée au rhéotome de PLUVEN et GUIOT permet d'objectiver ces variations : l'hypoexcitabilité est nette sur le muscle, plus encore sur le nerf [20, 105]. Or, les aspartates augmentent l'excitabilité et surtout celle du nerf.

Les incidences du psychisme sont très importantes sur *la sensation* de fatigue. Nous avons vu que les aspartates interviennent au niveau du métabolisme cérébral dans le cadre du cycle de KREBS certainement et peut-être de manière plus complexe encore. Si leur action à ce niveau est discutable chez l'animal, elle intervient sans doute chez l'homme.

Tonus myocardique :

Les sels de l'acide aspartique augmentent la résistance du myocarde à l'anoxie (cf. *infra*). Il est possible que l'amélioration du travail cardiaque au cours de l'effort intervienne également dans l'amélioration observée.

Synthèse :

LABORIT et collaborateurs ont entrepris l'expérimentation sur la fatigue en partant de l'idée qu'elle est un phénomène cellulaire, métabolique, peu spécifique, proche des réactions organiques aux agressions ; le travail, l'effort, ne représentent évidemment qu'une agression très limitée, particulière, physiologique, lorsqu'ils ne dépassent pas en durée et en intensité les limites auxquelles est habitué l'organisme envisagé et que l'entraînement permet de repousser. La fatigue aiguë, conduite jusqu'à épuisement, en est une forme inhabituelle, agression certaine (comme le confirme l'hyperammoniémie) dont l'étude est possible chez l'animal, mais difficile chez l'homme.

C'est pourquoi ils ont testé certains apports ioniques et métaboliques dont les effets se superposent à ceux observés dans la réaction post-agressive [63, 57]. Les sels de l'acide aspartique s'inscrivent dans cette ligne, réalisant à la fois un apport métabolique et un apport ionique favorable. Il est permis de penser que leur intervention dans le cycle de l'ornithine et de l'urée (formation de carbamyl phosphate — détoxification de NH_3) joue un rôle important sinon prépondérant.

IV. — FATIGUE HUMAINE

Les observations sont, en partie, rassemblées dans la thèse que VIAL a consacrée à la fatigue (étudiée dans d'excellentes conditions au Centre Sportif des Forces Armées de Joinville) [135].

Les sujets, volontaires, ont été suivis avec des tests classiques complétés par l'excitabilité neuro-musculaire dont la valeur de contrôle est de mieux en mieux précisée ; sur les courbes, fatigues, surentraînement et « pleine forme » se manifestent nettement.

Les aspartates ont été donnés par voie buccale, à doses modérées, soit isolément, soit associés.

- a) ASPARTATE DE MAGNÉSIUM SEUL — 8 sujets — 2,50 g par jour — de quatre à sept jours :
— 7 bons résultats.
— 1 effet nul.

Il faut y ajouter les améliorations subjectives, non contrôlées biologiquement, observées pendant une course cycliste par étape sur les 6 sujets testés.

- b) ASPARTATE DE MAGNÉSIUM ASSOCIÉ AU BÉMÉGRIDE — 15 sujets — utilisé par VIAL lorsque existaient soit nervosisme et insomnie, soit hypoexcitabilité nerveuse franche.

Dans l'ensemble, les résultats sont superposables aux précédents.

- c) ASPARTATE DE K — 9 sujets — 0,50 g par jour :
- | | |
|-------------------------------------|---|
| — Bons et très bons résultats | 5 |
| — Moyens | 1 |
| — Nuls | 3 |

- d) ASPARTATE DE K ASSOCIÉ AU BÉMÉGRIDE — 4 sujets.

Le Bémégride a été associé à l'aspartate de K pour les mêmes raisons qu'à l'aspartate de Mg.

Il faut noter qu'une fois l'association fut efficace alors que l'aspartate de K isolé avait été inopérant.

- e) ASPARTATE DE K + A.T.P. — 60 sujets — 4 à 6 comprimés par jour, contenant 0,10 g d'aspartate de K et 6 mg d'A.T.P. Administration pendant un temps variable suivant l'effet recherché).
- | | |
|--------------------------------------|----|
| —, Bons et très bons résultats | 50 |
| - Moyens | 5 |
| - Nuls | 5 |

f) ASPARTATE DE K + A.T.P. + BÉMÉGRIDE — 21 sujets.

Là encore, le Bémégride était associé lorsque existaient insomnie, « nervosisme » ou hypoexcitabilité nerveuse.

— Bons résultats	16
— Moyens	1
— Nuls	4

Les améliorations observées ont toujours été contrôlées par l'emploi de placebo pour lesquels il est arrivé que l'impression subjective d'amélioration existe ; les tests biologiques n'ont jamais retrouvé cette amélioration. Par contre, l'action des aspartates et de l'A.T.P. a été bien démontrée chez les sujets ayant reçu successivement produit actif et placebo.

Malheureusement, à cette époque, VIAL ne disposait pas encore de l'association aspartate de K — aspartate de Mg — A.T.P. Nous pouvons cependant signaler, entre autres, avec ces comprimés, les améliorations subjectives observées sur une équipe de rugby amateur (pas de courbatures après le match, récupération rapide).

De l'étude de ces observations, VIAL conclut :

- 1° Qu'aucun des produits étudiés n'a modifié les performances connues des sujets traités.
- 2° Que l'action subjective se traduit toujours par une sensation de facilité dans l'accomplissement de l'effort et de rapidité de récupération.
- 3° Que les tests biologiques montrent que la *récupération* est à la fois plus rapide et plus efficace.

Sans entrer ici dans l'interprétation des fatigues, nous retrouvons les constatations expérimentales. Les sels de l'acide aspartique associés ou non à l'A.T.P. se comportent à l'inverse des « dopants » habituels. Ils ne provoquent pas d'excitation, n'influencent pas les performances du sujets, mais facilitent considérablement, soit la mise en conditions physiques avant l'épreuve, soit la récupération après l'effort. Ils se comportent en face des « dopants » dépolarisants comme un repolarisant du muscle et du nerf.

Ces conclusions sont importantes ; elles posent les bases d'une utilisation clinique très large, à la limite de la thérapeutique.

V. — INFARCTUS DU MYOCARDE

Une observation expérimentale fortuite nous a orienté vers ce travail [140].

Nous avons utilisé 14 lapins mâles adultes (1,700 kg à 3 kg) anesthésiés au nembutal vétérinaire (0,65 %) intraveineux. Dénudation et section de la trachée pour mise en place d'une canule trachéale. Ouverture du thorax par sternotomie médiane. Respiration assistée en pression positive et négative sous air¹. Ligature du paquet vasculaire coronaire antérieur — artère et veine — à la base des ventricules. Enregistrement électrocardiographique sur appareil à deux voies.

- Sur une voie : inscription d'une dérivation périphérique (D1-D2 ou D3).
- Sur l'autre : inscription d'une dérivation précordiale ; l'électrode indifférente de grande surface est placée à la partie inférieure de l'abdomen sur la ligne médiane.

10 ml en général de produits étudiés ont été injectés dans la veine marginale de l'oreille à la vitesse de 1 ml par cinq à dix secondes environ.

Nous avons étudié successivement :

- a) le sel de potassium ;
- b) le sel de magnésium ;
- c) la solution à 10 %.

Tous les animaux survivants ont été sacrifiés à la fin de la journée, l'ouverture thoracique permettant difficilement une récupération.

RESULTATS

La zone infarctie, plus ou moins étendue, est visible, à la base du ventricule gauche le long du paquet coronaire (zone violacée tranchant nettement sur la couleur du myocarde). Elle garde le même aspect pendant toute la durée de l'expérimentation (1 h 30 à 3 h). Les signes électrocardiographiques sont moins constants — 5 animaux ont été exclus de l'étude, les modifications du tracé n'étant pas typiques². Les 9 tracés retenus montrent sur la dérivation périphérique et sur la précordiale :

- a) une onde en dôme naissant sur la branche descendante du complexe ventriculaire (onde de PARDEE) ;
- b) une onde T inversée, acuminée ;
- c) parfois une onde Q.

(¹) Les premiers essais avaient été réalisés en ventilant l'animal à l'oxygène pur. Il est assez difficile dans ces conditions d'obtenir à coup sûr, et l'apparition de la lésion, et surtout une modification électrocardiographique franche. La discussion de cette constatation sortirait du cadre de ce travail (cf. cependant *infra* : anoxie myocardique aiguë).

(²) Ils correspondent aux premiers essais sous oxygène pur.

Dans ces conditions :

1° L'injection du sel de potassium (6 cm³ au moins) ralentit le rythme cardiaque. Elle fait disparaître l'onde de PARDEE ; le segment ST est ramené à la ligne isoélectrique.

L'onde T reste inversée, acuminée. Cette modification est transitoire. Après quelques minutes, le tracé réapparaît perturbé, parfois moins que primitivement. Une nouvelle injection provoque les mêmes modifications, ceci à plusieurs reprises. Les injections répétées semblent retarder la réapparition du tracé anormal. L'onde Q, lorsqu'elle existe, devient moins profonde, a même disparu une fois. Cette amélioration est aussi transitoire que les précédentes. L'injection très rapide (plus de 1 ml par cinq secondes) provoque une fibrillation réversible spontanément ou après massage. Une fibrillation analogue est obtenue sur un cœur normal avec le sel de potassium de l'acide aspartique et avec d'autres sels de potassium injectés dans les mêmes conditions de vitesse et de dose en K⁺.

2° L'injection de sel de magnésium, dans les mêmes conditions de volume et de vitesse (au moins 6 ml — 1 ml en cinq à dix secondes), ralentit le rythme cardiaque plus nettement que le sel de potassium, aggrave l'aspect de l'onde de PARDEE qui prend naissance plus haut sur la branche descendante du complexe ventriculaire. L'onde T reste négative mais s'élargit, prenant un aspect en cupule et non acuminé. Cette modification disparaît assez rapidement. L'onde Q, lorsqu'elle existe, semble subir des modifications discrètes et dans le sens d'une aggravation. Ces modifications sont transitoires et disparaissent en quelques minutes. L'injection rapide ne provoque pas de fibrillation. L'association au sel de magnésium (9,5 ml) de 0,5 ml de lactate de potassium (33 mg de potassium, soit 0,12 mEq) ralentit le rythme cardiaque comme le sel de magnésium et ne modifie ni l'onde de PARDEE, ni l'onde T.

L'injection d'aspartate de magnésium (8 ml) trois minutes après l'aspartate de potassium ralentit le rythme cardiaque comme le sel de magnésium, fait disparaître complètement l'onde de PARDEE réapparue après l'amélioration transitoire que donne le sel de potassium, élargit l'onde T en cupule. Ces modifications sont transitoires et deux minutes après les aspects électriques sont au contraire aggravés.

3° La solution à 10 % (fig. 19) ralentit le rythme cardiaque comme le sel de potassium, réduit l'onde de PARDEE et l'onde Q. Il persiste ce qu'il est convenu d'appeler un covplan T, l'onde T demeure toujours négative. Cet aspect persiste sans nouvel apport une heure après l'injection initiale.

Pour préciser le rôle de l'anion et des cations sur les effets observés, nous avons également injecté :

- a) une association de soluté glucosé hypertonique à 30 % (9,5 ml), de lactate de potassium (0,5 ml, soit 0,12 mEq) et de traces d'insuline. On obtient, comme il est habituel, un ralentissement du rythme cardiaque. Les complexes sont peu modifiés en dehors d'une aggravation très transitoire du même type que celle obtenue avec l'aspartate de magnésium ;

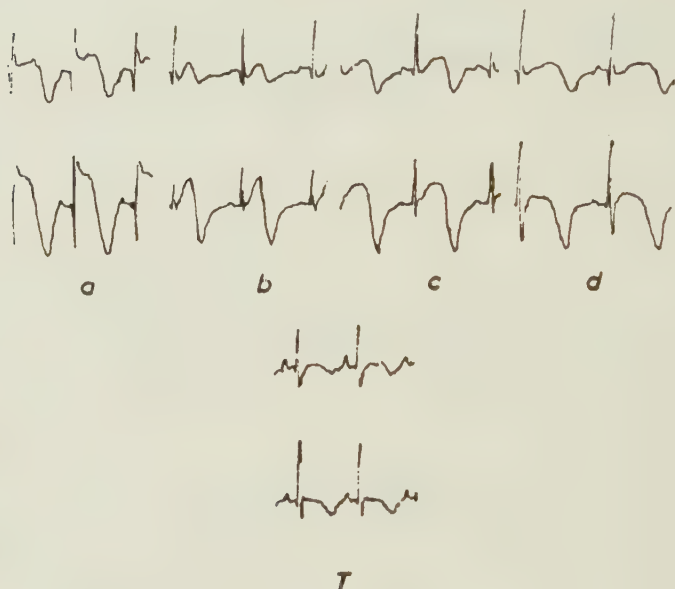


Figure 19

Modifications électrocardiographiques que provoque l'injection rapide de la solution à 10 % sur ligature des coronaires.

T = tracé témoin.

a = après ligature.

b = après 3 ml de la solution.

c = après 9 ml.

d = une heure après cette injection unique de 9 ml.

Déroulement = 3 cm/seconde.

Tracé supérieur = D1.

Tracé inférieur = précordiale.

- b) du glucose hypertonique à 30 % qui ne semble pas modifier l'action de l'aspartate de potassium ;

- c) un soluté de chlorure de sodium isotonique dans les mêmes conditions de vitesse et de volume qui ne modifient ni le rythme, ni l'allure du tracé.

VI. — ANOXIE CARDIAQUE AIGUE

Connaissant ces résultats et ceux obtenus dans la fatigue aiguë, TREZBSKI et LEWARTOWSKI ont testé l'action des aspartates sur la résistance à l'anoxie du muscle cardiaque [131].

TECHNIQUE

Ils perfusent le cœur isolé (rat ou lapin) (22 animaux) avec une solution de Tyrode oxygénée. L'anoxie est alors réalisée en perfusant la même solution sans oxygène. Les modifications cardiaques sont suivies sur un enregistrement de la contraction, sur la valeur du flux coronaire, parfois sur E.C.G. L'anoxie témoin dure de trente à quatre-vingt-dix secondes. Par sécurité, elle est répétée deux à trois fois. La solution à 10 % d'aspartate de K et de Mg a seule été utilisée, ajoutée au Tyrode perfusé à la concentration de 10^{-4} .

Les auteurs ont utilisé des variantes de ce protocole en laissant persister l'anoxie jusqu'à observer une réduction d'amplitude mesurable de la contraction. C'est alors le temps nécessaire à l'obtenir qui a servi de test. Ils ont en outre dans quelques cas imposé un rythme à l'organe (signaux rectangulaires de 0,5 ms, d'amplitude supérieure au seuil et de fréquence un peu inférieure à la fréquence spontanée).

Des contrôles ont été réalisés avec des solutions de KCl, $MgCl_2$, à la même concentration en cations que les aspartates. D'autres l'ont été avec cette même solution additionnée d'asparagine à concentration égale à celle de l'acide aspartique.

RESULTATS

Dans ces conditions :

Les aspartates ne modifient pas le rythme mais augmentent l'amplitude de la contraction et l'expansion diastolique ; parfois augmentent également le flux coronaire : ce dernier effet dépend des cations puisque la solution KCl- $MgCl_2$ le provoque parfois. Sur les courbes hypotoniques, les aspartates augmentent manifestement la contraction.

— *Anoxie* : les aspartates augmentent nettement la résistance à l'anoxie : la diminution des contractions ou même leur arrêt total

est inhibé. De même, le temps nécessaire à réduire de manière égale l'amplitude de la contraction passe en moyenne de 90 secondes (78 à 102 secondes) pour les témoins, à 225 secondes (126 à 324 secondes) avec les aspartates.

Pour éliminer l'influence possible d'un ralentissement, l'expérimentation a été reprise avec stimulation cardiaque. Les résultats sont superposables.

— La suppression de l'irrigation coronaire provoque dans un premier temps une augmentation de l'amplitude systolique qui persiste beaucoup plus longtemps avec les aspartates ; la diminution secondaire est très retardée. Les altérations de l'E.C.G. sont largement prévenues par les aspartates.

— Les effets persistent même si l'administration est arrêtée avant le début de l'anoxie. Par contre, ni les solutions de KCl-MgCl_2 , ni les solutions additionnées d'asparagine, ne reproduisent ces effets.

Les auteurs signalent en terminant que des essais cliniques sont en cours.

VII. — DISCUSSION DE L'ANOXIE MYOCARDIQUE AIGUE

Les sels de l'acide aspartique modifient donc certainement le métabolisme cardiaque en anoxie aiguë, que cette anoxie porte sur l'organe entier ou sur une zone localisée. Dans les deux protocoles rapportés, les sels ont été administrés pendant ou immédiatement après la perturbation. Il est impossible d'étendre les conclusions à l'action éventuelle sur une lésion plus ancienne bien qu'elle ne puisse pas non plus être exclue.

La contraction cardiaque est influencée, mais aussi, ce qui est plus étonnant, les tracés électriques. Ces faits s'inscrivent en faveur de la tendance actuelle qui fait de l'électrocardiogramme la traduction dynamique de phénomènes métaboliques (ou, ce qui revient au même, ioniques). Plaident en ce sens les anomalies électriques, spontanément régressives, observées après épreuves sportives chez des sujets en bonne santé [79, 87] ; plaident également les modifications rapides qu'entraînent parfois les séances d'épuration extra-rénale (LEVINE, WANZER et MERILL). Plaident encore les modifications E.C.G. observées en hypothermie et qu'il est possible d'améliorer en augmentant le taux de CO_2 dans l'air inspiré [59]. Les résultats sont assez convergents pour avoir incité LARCAN et HURIET à publier récemment un

livre excellent [79] qui reprend pour la fibre myocardique les travaux de LABORIT sur l'excitabilité et les échanges ioniques.

Les résultats ci-dessus rapportés méritent d'être discutés dans ce sens.

1. ROLE DES IONS

L'anoxie détermine une modification du gradient potassique (K_i/K_e), avec appauvrissement de la fibre en K et en magnésium.

Dans la zone ischémisée (sans lésion ou péri-lésionnelle), ces modifications ioniques détermineraient les modifications électriques observées (ISERI et collaborateurs, HERLES et BAUM, *in* [79]).

D'autre part, un travail expérimental considérable réalisé par SELYE et collaborateurs prouve l'intervention des différents ions dans la genèse ou la prévention de lésions myocardiques chroniques [120]. Tous les sels de sodium et spécialement les phosphates en favorisent la production ; les sels de potassium et de magnésium associés, surtout sous forme de chlorure, sont les agents préventifs les plus efficaces.

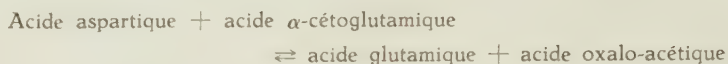
Cependant, ni sur l'anoxie généralisée, ni sur l'infarctus, les sels de potassium et de magnésium testés n'ont apporté d'amélioration nette.

Ces contradictions peuvent provenir de ce que les lésions que provoque SELYE sont lentes à établir et à prévenir ; le sens de l'expérimentation reste cependant le même. Sur une lésion aiguë, les cations sont peut-être trop peu efficaces isolément pour que leur action soit décelable. Leur pénétration cellulaire est probablement insuffisante, ce qui ne serait pas le cas s'ils sont liés à un acide aspartique métabolisé. L'inefficacité de l'addition d'asparagine au mélange minéral renforcerait cette opinion. L'inaction du glucose insuline associé au KCl, dont on sait qu'il favorise la pénétration cellulaire du potassium, plaide contre. Et, cependant, l'aspartate de K améliore, très transitoirement il est vrai, le tracé électrique. Force est alors de conclure à l'efficacité de l'acide aspartique lui-même. Mais il semble que l'association de deux sels (K et Mg) soit particulièrement favorable.

2. NÉCROSE CARDIAQUE ET TRANSAMINASE SANGUINE

L'élévation constante du taux des transaminases sanguines (T.G.O. et T.G.P.) est actuellement bien vérifiée après infarctus du myocarde. On ne peut manquer de rapprocher les effets observés avec les sels de l'acide aspartique de cette constatation.

Rappelons que la transaminase glutamique oxalo-acétique (T.G.O.) catalyse la réaction :



Le cœur est très riche en T.G.O., alors qu'il est relativement pauvre en T.G.P., et ceci quelle que soit l'espèce animale.

Il est vraisemblable que l'augmentation du taux sanguin de la T.G.O. traduit une nécrose cellulaire. Mais il est possible que certaines modifications de perméabilité cellulaire, comme peut en réaliser l'anoxie, permettent le passage extra-cellulaire de grosses molécules enzymatiques [117]. Il est possible alors que les aspartates limitent cette augmentation sanguine de T.G.O., l'apport de substrats utilisables, spécifiques de l'enzyme ou intervenant, moins précisément, dans le métabolisme aérobie, limitant les désordres de l'anoxie aiguë. L'étude du taux de T.G.O. sous aspartates serait évidemment très instructive ; nous l'aurions certainement entreprise si les moyens matériels dont nous disposions l'avaient permis.

3. SOUFFRANCE MYOCARDIQUE ET MÉTABOLISME DE NH_3

Les états de choc s'accompagnent d'une élévation de l'ammoniémie, sur laquelle les aspartates sont efficaces. Il est possible que les modifications végétatives et hémodynamiques qui accompagnent l'infarctissement conduisent à une perturbation du métabolisme du NH_3 sur laquelle agiraient les aspartates. Il faut toutefois remarquer que l'action est dans ce cas tissulaire, locale, puisque existant sur l'organe isolé.

4. ACTION CELLULAIRE DIRECTE

En fonction des paragraphes précédents, les résultats obtenus en anoxie aiguë, sur l'organe isolé, permettent en définitive de penser que les aspartates peuvent intervenir directement dans le métabolisme et dans ce cas soit sur le cycle tricarboxylique, soit sur la formation d'un composé transporteur d' NH_3 (acide carbamyl-aspartique, asparagine, glutamine).

Les résultats expérimentaux sont en tous cas assez nets pour justifier des essais cliniques qui à leur tour éclairciront peut-être le mécanisme d'action.

VIII. — BRULURES CHEZ L'HOMME

CONDITIONS D'ETUDE

Depuis plusieurs années, le Docteur THALHEIMER nous a ouvert son Service de Brûlés ; y sont traités annuellement une centaine de cas graves. Avec H. LABORIT et sur ses conseils, nous étions arrivés progressivement, en modifiant, au fur et à mesure de nos constatations, le schéma classique, au protocole de réanimation suivant [138] :

Neuroplégie (ou hibernation) dès que la surface brûlée est importante (15 à 20 % — deuxième et troisième degré) ; emploi précoce et massif d'une alimentation parentérale glucosée ; pansement précoce avec excision complète des phlyctènes et nettoyage soigneux (ce qui est, nous le verrons, un geste de réanimation encore plus que de traitement local) ; apport liquidien beaucoup moins abondant qu'il n'est classique de le faire ; rééquilibration ionique contrôlée par bilan et excitabilité neuro-musculaire, selon les règles adoptées en chirurgie générale (apport potassique important, restriction sodée relative³) ; asepsie chirurgicale stricte, défendue depuis longtemps par le Docteur THALHEIMER ; elle permet de supprimer, pratiquement toujours, les antibiotiques par voie générale. Dans ces conditions, le choc, la douleur, l'anurie, ont disparu ; l'infection est rarissime, la cicatrisation rapide, la durée d'hospitalisation réduite. Par contre, le pronostic des brûlures étendues (40 % et au-dessus⁴) reste très sombre.

Les résultats expérimentaux dont nous étions déjà en possession paraissaient justifier l'emploi des sels de l'acide aspartique ; les dysfonctionnements hépatiques graves, les perturbations du métabolisme de l'ion ammonium en particulier, semblent une de leurs indications majeures. Or, quelques constatations cliniques permettent de supposer l'existence, en période secondaire, dite maladie des brûlés, d'une insuffisance hépatique grave [73].

Certaines sont d'observation courante et souvent relevées :

— Fréquemment, à la deuxième ou à la troisième semaine, après une phase d'agitation et de désorientation avec hyperthermie, les malades deviennent somnolents, puis tombent dans le coma ; la genèse

(³) On est ainsi amené à prescrire beaucoup plus de Na qu'en réanimation chirurgicale courante (bilan sodé fortement négatif par déperdition cutanée), mais moins qu'il n'est classique de le faire chez les brûlés.

(⁴) Nous parlons de surfaces précises estimées sur des tables détaillées et de brûlures comportant en quasi-totalité du deuxième et du troisième degré.

en est obscure, mais la symptomatologie ressemble beaucoup à celle du coma hépatique. Prélèvements en surface brûlée et hémoculture sont, dans nos conditions de travail, négatifs. L'urée sanguine est en général basse, mais ce fait intéressant avait peu retenu notre attention.

— L'inversion du rapport sérine/globuline plasmatique est précoce, constante ; elle résiste désespérément aux apports protidiques (culots globulaires, plasma, acides aminés intraveineux, alimentation hyperprotidique) et aux thérapeutiques hormonales (androgènes anabolisants et cortisoniques). Cette inversion témoigne habituellement en pathologie générale d'une insuffisance fonctionnelle hépatique.

— Les hépatites sont relativement fréquentes [92] ; on incrimine généralement l'origine virale et le plasma (leur apparition souvent tardive paraît étayer cette assertion), mais ces hépatites surviennent en général chez des sujets en pleine évolution, ayant déjà passé le cap du choc initial. L'importance du terrain est peut-être alors sous-estimée ; l'origine virale est-elle exclusive ?

— A l'autopsie des brûlés morts en phase secondaire, à côté des lésions digestives atrophiques étendues tout le long du tractus gastro-intestinal, on trouve une atteinte hépatique évidente à type de stéatose centro-lobulaire (HARKINS et collaborateurs, MONTSAIGEON et collaborateurs).

— A l'encontre de ces notions, LAGROT rappelle dans un article récent [78] que « les protecteurs de la cellule hépatique » n'ont guère modifié l'évolution biologique ou clinique de ces malades. Eu égard à leurs possibilités en pathologie générale, ces protecteurs sont-ils assez puissants en face de cette atteinte que tout porte à croire sévère ?

— Les accidents que provoque l'alimentation hyperprotidique par sonde (drip feeding) paraissent moins connus. Paradoxalement, chez ces malades dénutris, l'apport de protéolysats ou d'acides aminés déclenche parfois un syndrome qui s'aggrave rapidement : ballonnement intestinal avec diarrhée, parfois vomissements, et modifications de l'état psychique (en général de type confusionnel). Puis apparaît une somnolence avec hyperthermie, enfin un coma qui précède de peu la mort. On accuse habituellement la gravité des lésions. A partir du moment où furent employés les aspartates, ces accidents ont disparu. Une observation démonstrative a emporté notre conviction :

OBSERVATION N° 1

Il s'agissait d'un malade de vingt-trois ans, brûlé à 32 % au troisième degré, qui, dès son entrée le 2 juin 1958, reçoit des doses importantes d'aspartates (70 ml de la solution à 10 % par voie veineuse, en moyenne 7 g par jour) jusqu'au cin-

quième jour. A l'administration intraveineuse du médicament, est alors substituée la voie orale, à doses beaucoup plus faibles (2 à 4 comprimés par jour : 1 à 2 g). Le malade qui est sous drip-feeding commence à présenter de la diarrhée, un état nauséux, du ballonnement intestinal ; le huitième jour, 10 comprimés par jour, puis 12 le onzième jour, et tout rentre dans l'ordre ; le dix-huitième jour, arrêt. Les signes abdominaux disparaissent. Le traitement est repris les vingtième, vingt et unième et vingt-deuxième jours ; le vingt-troisième, retour à 2 comprimés. Les signes abdominaux se réinstallent en quelques heures et obligent à revenir à 10 comprimés par jour au vingt-quatrième jour. Ce n'est qu'à partir du vingt-neuvième jour que 4 comprimés ont suffi.

L'expérimentation animale entreprise à ce moment a permis de préciser cette action des aspartates (cf. *Chapitre IV*, B2, IV).

Nous orientant alors vers une analyse plus fouillée, nous avons étudié chez ces malades, comme nous le faisons en expérimentation, l'ammoniémie (presque toujours veineuse).

A la phase initiale, en période de choc, l'ammoniémie est souvent élevée. Secondairement, son évolution est grossièrement parallèle à celle de l'état général, bien qu'elle soit souvent basse alors que l'état clinique n'est pas encore parfait (il s'agit, rappelons-le, d'ammoniémies veineuses) ; par contre, chaque fois que l'évolution est franchement défavorable, dominée en général par des signes nerveux souvent étiquetés *delirium tremens*, elle est élevée.

Cette hyperammoniémie est accessible à la thérapeutique.

— *Action des moyens thérapeutiques sur l'ammoniémie* : En période de choc : la mise en jeu de la neuroplégie, dès l'arrivée du blessé, suffit en général à ramener l'ammoniémie à la normale en quelques heures.

OBSERVATION N° 2

P... P..., malade de vingt-trois ans, brûlé à 18 %, troisième degré (face et cou, mains, avant-bras, pieds et tiers inférieur des jambes, ceinture). A l'arrivée, l'ammoniémie est de 2,6 γ . Une neuroplégie est installée et 1 h 1/2 après, une nouvelle ammoniémie donne 1,6 γ . A la fin du pansement, alors que la neuroplégie s'est approfondie, que la température est à 32°6, l'ammoniémie se trouve être à 0,9 γ .

Nous allons retrouver ce malade au prochain paragraphe, car il représente une démonstration pratiquement expérimentale de l'action des sels de l'acide aspartique chez l'homme.

Ultérieurement, pendant la « maladie des brûlés », la neuroplégie s'avère inefficace à interdire l'élévation de l' NH_3 sanguin. Par contre, sont efficaces les aspartates et la désinfection intestinale périodique.

Les sels de l'acide aspartique (32 observations d'administration buccale — 22 observations par voie intra-veineuse) entraînent une

chute de l'ammoniémie (58 dosages sur 16 malades) chaque fois qu'elle est élevée, en dehors même des accidents du drip-feeding. Par contre, ils ne modifient presque jamais l'hyperthermie concomitante.

L'observation n° 2 (suite) est particulièrement significative :

OBSERVATION N° 2

(suite)

Le malade précédent, en effet, dans les premières vingt-quatre heures et à partir du moment où l'ammoniémie, sous l'action de la neuroplégie, fut tombée à 0,9 γ , reçut 40 ml de la solution d'aspartate par voie veineuse (4 g de sels). Le lendemain, son ammoniémie était à 0,3 γ .

Le deuxième jour, il reçoit 50 ml de la solution. Puis le troisième jour, il n'est plus administré d'aspartates. Or, le quatrième jour, l'ammoniémie est brusquement remontée à 1,25 γ . On s'empresse alors d'administrer 80 ml de la solution dans les vingt-quatre heures et, le cinquième jour, l'ammoniémie est retombée à 0,7 γ . On donne alors, les sixième et septième jours, 8 comprimés des sels de l'acide aspartique. Or, le neuvième jour, l'ammoniémie est remontée à 1,3 γ . On augmente les doses orales (12 comprimés) et l'on voit l'ammoniémie s'effondrer à 0,2 γ , puis 0,1 γ où elle demeurera jusqu'à cicatrisation obtenue sans greffes en 29 jours.

Les antibiotiques intestinaux ont été administrés par voie digestive : dans l'observation n° 3, typique, ils ont été administrés à l'exclusion de tout autre traitement visant à réduire l'ammoniémie.

OBSERVATION N° 3

Hez... J..., vingt-huit ans, deuxième et troisième degré, 20 % (face : deuxième degré ; avant-bras droit et gauche : troisième degré ; face dorsale main gauche : troisième degré ; jambes droite et gauche : deuxième degré et troisième degré ; pieds droit et gauche : deuxième degré).

La malade, choquée à son entrée à 22 heures (pouls 130, tension artérielle difficilement prenable à 5 de max.) reçoit rapidement 500 ml de glucose à 10 % + 150 u. d'insuline et 500 ml de subtosan sans sodium. En même temps, une neuroplégie (qui établit d'ailleurs une véritable hibernation artificielle — température 32°5) est réalisée avec un cocktail lytique habituel dans lequel cependant, pour éviter la dépression respiratoire du Dolosal, les proportions sont les suivantes :

- Largactil : 150 mg
- Phénergan : 100 mg
- Dolosal : 100 mg
- Hydergine : 4 mg

On passe à la suite 500 ml de soluté glucosé hypertonique à 30 %. La pression artérielle revient en quelques heures à 10 1/2-7. Le pouls se stabilise à 80. La diurèse s'établit correctement ; il est passé seulement 2,5 litres de liquides au cours des douze premières heures (Subtosan et glucose hypertonique à 10 et 30 %). Une

ammoniémie ne peut être obtenue que le lendemain matin. Elle est normale : 0,1 γ . Pendant ces douze heures, la diurèse atteint 1.710 ml. Au cours des vingt-quatre heures suivantes, il est passé 3 litres de liquide dont :

- 1.000 ml de glucose à 10 %
- 1.000 ml de glucose à 30 %
- 1.050 ml de plasma

La neuroplégie est abandonnée. La température remonte à 37° et oscille entre 38°5 et 37°7. La pression artérielle se maintient à 11,5-6. La diurèse est de 2.160 ml.

La réserve alcaline est à 41 vol. L'urée sanguine à 0,45. Les chlorures à 5,85 ‰. Le Na à 3,10 ‰. Le K à 222 mg (il est fourni 1 g d'ions K⁺ sous forme de lactate pendant les vingt-quatre heures). L'hématocrite demeure à 48.

Les urines contiennent : 6,5 ‰ d'urée, 2,86 ‰ de chlore, 1,60 ‰ de Na, 2,50 ‰ de K au litre.

A partir du troisième jour, la température s'élève à 38°5 qu'on essaie de contrôler par Largactil (250 mg) + hydergine (7 mg).

Au quatrième jour, la température atteint 39°5, alors que la diurèse, de 1.550 ml la veille, est toujours excellente à 1.500 ml.

La pression artérielle est à 12-6, mais le pouls est à 120.

Dans le sang : la réserve alcaline se maintient à 41 volumes. Le Na est à 3,15 ; le K à 213 mg. L'ammoniémie s'est élevée un peu : 0,5 γ tout en restant normale.

Dans les urines, il y a 8,25 g d'urée au litre, 2,30 g de chlore, 1,10 g de Na et 2,50 g de K.

Le malade boit et s'alimente.

C'est alors qu'on décide de ne traiter cette hyperthermie que par l'administration de néomycine par voie digestive, à la dose de 3 g pour les vingt-quatre heures.

En vingt-quatre heures, la température tombe de 39°5 à 37° et s'y maintient par la suite. L'ammoniémie tombe alors à 0 γ , ce qui ne se voit pas sans néomycine et sans aspartates.

Les suites de l'évolution sont sans histoire.

L'observation n° 4 est un autre exemple. Nous la citons *in extenso*, car elle résume à elle seule les faits que nous envisageons :

OBSERVATION N° 4

Femme de quarante-huit ans, brûlée à 23 %, au deuxième et troisième degré, le 28 septembre 1958.

Antécédents chargés : phlébite il y a quelques années, avec embolie pulmonaire, asthénie chronique depuis trois ans, somnolence post-prandiale, anorexie pour les graisses et pour les viandes ; sommeil difficile et cauchemars depuis un an, dyspnée d'effort et nocturne par crises provoquant le réveil.

L'hémorragie digestive mise en évidence d'emblée par la sonde gastrique dure deux jours. Neuroplégie à l'arrivée ; pansement.

Au cours des premières vingt-quatre heures, elle reçoit :

- 1.500 ml de solution glucosée à 10 %

- 1.500 ml de solution glucosée à 30 %
- 1.000 ml de subtosan sans sodium
- - 350 ml de plasma

Insuline : 150 unités. Héparine : 100 mg. 40 ml intraveineux de sels de l'acide aspartique. Lactate de K à 20 % : 10 ml.

L'ammoniémie à l'arrivée est à 1,6 γ . La pression artérielle se maintient entre 10 et 12 pour la maxima au cours des premières vingt-quatre heures et la malade urine ce jour-là 1.090 ml ; le lendemain, 2.500 ml. La réserve alcaline est à 41 volumes. L'urée à 0,65 %. Dans le sang, le Na est à 2,9 %. Le K à 183 mg ; le $\Delta C = 0,51$; l'hématocrite à 50. Le deuxième jour, l'ammoniémie est tombée à 0,5. Parallèlement, dans les urines, on trouve pendant ces deux jours, 13 et 14 g d'urée au litre, 1,60 et 1,10 g de Na, 2,91 et 2,30 g de K. La température oscille entre 37° et 38°2. Dès le deuxième jour, un apport sodé règle le ΔC autour de 0,54 et la natrémie autour de 3,10 g.

Pendant le premier mois d'hospitalisation, alors que la cicatrisation des plaies se fait rapidement, apparaissent :

— Une phlébite de la jambe gauche, traitée par les anti-coagulants : elle régresse lentement.

— Une énorme escharre sacrée. Alors que la numération se maintient autour de 4.000.000 de globules rouges et que le rapport albumine/globuline, après inversion momentanée à la fin du premier mois, se rétablit après injection de quelques culots globulaires, l'escharre se comble très rapidement, mais, le 12 décembre, apparaissent des nausées et des céphalées, puis des vomissements et des crises sudorales. La température, qui oscille depuis longtemps entre 38° et 39°, monte brusquement à 40°. L'urée sanguine demeure à 0,35 %, mais l'agitation d'abord, puis très rapidement la somnolence et le précoma, font penser à un coma hépatique. L'ammoniémie est alors trouvée à 2,4 γ ; aspartates à hautes doses (12 comprimés) et néomycine (1,50 g) par voie digestive. L'amélioration est spectaculaire. La conscience revient en vingt-quatre heures. Les nausées et vomissements disparaissent. La température retombe aux environs de 37° et l'ammoniémie à 0,5 γ . Disparition des crises sudorales, reprise de l'appétit.

Huit jours après cet épisode alarmant, l'ammoniémie est à 0,2 γ . Mais la malade jaunit puis devient franchement ictérique. A noter qu'un Hanger ++++, l'existence de sels et pigments biliaires dans les urines, un Thymol à 20° Vernes, montrent une atteinte hépatique discrète.

A partir de ce moment, l'état général reprend rapidement. L'ictère disparaît en quatre jours. Par prudence, une série de néomycine intestinale (1,50 g) pendant trois jours est administrée tous les huit jours, et l'administration d'aspartate à la dose de 8 comprimés est poursuivie.

Il est probablement essentiel de noter que l'administration d'antibiotiques à visée digestive réduit non seulement l'ammoniémie mais encore ramène ou maintient la température à la normale. Or, toute question infectieuse locale ou générale peut être éliminée (cf. *infra*).

Un autre fait peu connu nous semble devoir être souligné : le sondage gastrique à l'arrivée du malade, nous l'avons constaté puis

recherché systématiquement, ramène dès que la brûlure atteint une surface et une profondeur suffisantes (à partir de 20 % parfois) du sang rouge : hémorragies digestives d'apparition immédiate ou précoce, mais pouvant réapparaître tardivement (en particulier à l'occasion des pansements) et que la neurolégie ne contrôle que si elle est suffisamment profonde. C'est un signe de gravité indiscutable parce qu'il indique une réaction vaso-motrice splanchnique intense ; il passe le plus souvent inaperçu en l'absence de sondage gastro-duodéal systématique ou de vomissements noirâtres qui surviennent parfois les jours suivants. Mais c'est aussi un facteur de gravité qui ne semble pas avoir été signalé dans les brûlures. On sait que la résorption des hémorragies intestinales est une cause d'intoxication ammoniacale dès que le foie s'avère fonctionnellement insuffisant.

Ainsi, les signes cliniques de la période secondaire, lorsque apparaît une aggravation, évoquent un coma hépatique ; les rations riches en protéines, les hémorragies digestives aggravent ces manifestations ; l'antibiothérapie intestinale qui détruit la flore ammoniogène les font rétrocéder.

L'ammoniémie se trouve souvent augmentée dans ces cas ; il est vraisemblable qu'elle l'aurait été plus souvent encore si nous avions fait nos prélèvements artériels. Il existe donc une perturbation du métabolisme de l'ion NH_3 , global, où le foie est certainement intéressé.

L'urée reste souvent basse ; aboutissement normal du cycle de KREBS-HENSELEIT, il se peut fort bien qu'elle ne soit que très imparfaitement formée. Son élimination rénale est basse ; l'azote ammoniacal est trouvé en abondance dans les urines, à ce stade. Tout porte à croire que le NH_3 est mal détoxifié.

Or, les sels de l'acide aspartique sont actifs sur ces perturbations.

Ils font disparaître les accidents de la phase secondaire. Par contre, ils ne réduisent pas l'hyperthermie lorsqu'elle existe. Cette hyperthermie, les antibiotiques intestinaux la normalisent au contraire. Les aspartates n'augmentent-ils pas le métabolisme du foie et des tissus détoxifiant l'ion NH_3 et la thermogénèse ? Les antibiotiques intestinaux diminuent au contraire l'apport de NH_3 intestinal, donc le travail de détoxification nécessaire et font chuter la température.

L'infection, en général, peut être éliminée puisque prélèvements et hémoculture restent négatifs, que les germes lorsqu'ils sont trouvés sont habituellement résistants aux antibiotiques testés et que ces mêmes antibiotiques administrés par voie parentérale sont exceptionnellement efficaces.

Les aspartates réduisent ainsi constamment l'hyperammoniémie quand elle existe, quelle que soit son origine. L'effet en clinique est superposable à celui observé en expérimentation. Ils limitent ou sup-

priment enfin les accidents cliniques dus à une alimentation trop riche en protéines. Il est remarquable que depuis l'emploi des aspartates, associés il est vrai à des désinfections intestinales périodiques, nous n'avons plus utilisé de « drip-feeding ». Les brûlés s'alimentent volontiers et acceptent facilement des rations protéiques importantes (cf. *Chapitre IV*, B2, IV).

Cet ensemble d'arguments semble bien indiquer que *le syndrome secondaire des brûlures reflète en grande partie une insuffisance hépatique grave, transitoire*. Si les troubles de la phase initiale et ceux qui suivent les pansements (sans neuroplégie) sont la conséquence très vraisemblable de la vaso-constriction splanchnique, du choc (cf. *infra*), ceux de la période secondaire sont plus probablement sous la dépendance d'une intoxication endogène. Les beaux travaux expérimentaux de l'Ecole de Louvain (SIMONART, GODFRAINT, LUST [38]) ont montré que la dégradation enzymatique, au niveau de la plaie, des protéines chauffées, libérait des fractions globuliniques toxiques capables de reproduire chez l'animal neuf le syndrome observé secondairement chez l'animal brûlé. Il est vraisemblable que leur détoxification incombe au foie essentiellement par la voie du cycle de l'ornithine et de l'urée. Ce travail massif, dont la destruction des globulines n'est peut-être qu'un aspect, sur une glande déjà éprouvée par la vaso-constriction splanchnique initiale, permet de comprendre la genèse d'une insuffisance fonctionnelle grave.

De nombreux faits s'éclairent alors :

— La neuroplégie est efficace en limitant ou en supprimant la vaso-constriction splanchnique, donc en protégeant la glande.

— L'apport glucosé massif économise les substrats protéiques et diminue donc l'apport endogène d' NH_3 .

— La désinfection intestinale restreint considérablement l'apport massif que réalisent, à partir de l'intestin, grâce à la flore aminonigène, les hémorragies digestives de la période de choc⁵ et les rations alimentaires trop riches en protéines.

— Le pansement initial est utile pour la réanimation s'il permet l'élimination de la plus grande partie de ces protéines coagulées sur les plaies, lit de l'infection et source de globulines toxiques [80]. Encore n'est-il réalisable à ce point (ponçage, décapage soigneux) que sous une protection végétative (neuroplégie) suffisant à interdire la vaso-constriction splanchnique.

(⁵) Le sondage gastro-duodéal pendant le premier pansement (pronostique dans son intention) est surtout un geste thérapeutique dans la mesure où il permet une évacuation partielle du sang accumulé.

Les données expérimentales du mode d'action des aspartates justifient alors surabondamment leur emploi.

De nos observations se dégagent encore quelques notions qui méritent remarque :

— Le rapport sérine/globuline semble se maintenir, avec aspartate, plus proche de la normale ; parallèlement, l'anémie de la période secondaire est considérablement réduite. Les culots globulaires que nous utilisons en abondance sont beaucoup moins employés parce que la formule rouge se modifie peu et se répare vite. On ne peut éliminer une action directe des aspartates sur la moelle osseuse [44] ; il est plus vraisemblable qu'ils agissent sur l'anabolisme protéique [61].

— Parallèlement, la cicatrisation semble plus rapide et de meilleure qualité, à pansements locaux identiques. Les greffes sont de plus en plus rares. Ceci est d'autant plus remarquable que H. LABORIT et L. OBRENOVITZ ont constaté (résultats non publiés) que, sur une plaie expérimentale (incision cutanée), l'apport de sels de l'acide aspartique ne modifiait pas la cicatrisation. Il est probable que l'amélioration de « l'état général » si l'asepsie cutanée est rigoureuse, permet une bonne cicatrisation ; les traitements locaux, hors la greffe lorsqu'elle est nécessaire, ne semblent que des adjuvants.

— Les troubles neuro-psychiques, facilement étiquetés « delirium tremens » (excitation initiale suivie de torpeur et parfois de coma), ne sont sans doute pas étrangers aux perturbations du métabolisme de l'ammonium. On connaît actuellement les modifications du bilan potassique dans ce syndrome [19]. Or, la pharmacologie de l'ion ammonium est proche de celle du K. Les aspartates qui ont réduit la proportion de ces accidents chez les brûlés sont actifs contre les manifestations nerveuses de l'intoxication au CINH_4 . Nous n'avons pas pu nous occuper particulièrement de ce point qui mériterait d'être précisé.

Il est vraisemblable également que les aspartates ont facilité, pour leur part, la rééquilibration ionique. On sait que les désordres électrolytiques dépendent essentiellement du métabolisme à partir du moment où les désordres osmotiques grossiers ont été évités.

Or, si l'ammoniémie représente un test commode, il est vraisemblable que l'ion ammonium n'est pas le seul facteur à envisager. D'autres composés d'origine intestinale sont libérés en même temps que lui, charriés jusqu'au foie et détoxiqués. De même, la production cellulaire ne saurait être isolée de l'activité métabolique dans son ensemble.

Préciser le cheminement de l'ion ammonium en physio-pathologie n'est qu'un moyen d'approcher les désordres qui accompagnent sa surproduction et sa mauvaise élimination.

L'observation des brûlés semble à ce point de vue privilégiée. Y sont réunis la plupart des facteurs actuellement connus pour intervenir dans ce métabolisme (jeûne relatif, alimentation hyperprotidique, hémorragies digestives) et la plupart des manifestations connues (insuffisance hépatique, troubles nerveux, hyperammoniémie) de perturbations métaboliques générales complexes mais certaines (acidose, hyperpyruvicémie, carences vitaminiques, désarmorage du cycle de KREBS) invoquées dans la genèse du coma hépatique.

Les aspartates améliorent incontestablement les manifestations cliniques et biologiques ; tout se passe comme *s'ils limitaient efficacement une insuffisance hépatique sévère* de règle pendant la maladie des brûlés.

Il est donc possible d'envisager de manière plus générale le métabolisme de l'ammonium en physio-pathologie et d'esquisser à ce propos le rôle thérapeutique possible des sels de l'acide aspartique.

IX. — LE MÉTABOLISME DE L'ION AMMONIUM EN PHYSIOPATHOLOGIE

Une perturbation du métabolisme de l'ion ammonium peut provenir théoriquement soit d'une surcharge exogène (apport intestinal de protéines, résorption d'hémorragies digestives), soit d'une surproduction périphérique (cellulaire), soit d'une insuffisance hépatique limitant la détoxification.

La question posée à propos de l'ammoniémie (cf. *Chapitre IV*, B2, VIII) prend alors une signification plus générale ; certains états pathologiques ne sont-ils pas capables de créer une insuffisance hépatique fonctionnelle, réversible, traduite par l'hyperammoniémie [76] ?

Cette élévation sanguine du taux de l'ion ammonium a déjà été notée à plusieurs reprises chez les malades porteurs de foie cardiaque [43, 9, 113].

Il existe donc des états qui, en dehors de la cirrhose et des anastomoses porto-caves, s'accompagnent d'une perturbation du métabolisme de l'ion ammonium. Nous avons vu (cf. *Chapitre IV*, B2, IX) comment peut être envisagée la régulation du transport et l'élimination physiologique de cet ion.

En cas de jeûne, cette régulation est encore possible, mais pour un temps limité : la nécessité d'une production d'énergie, qui provient alors de la néoglucogénèse, libère de nouveaux ions ammonium et

crée ainsi un cercle vicieux, un fonctionnement en tendance, qu'un apport de substrats non protéiques peut encore limiter (*fig. 20*).

Mais, si le fonctionnement hépatique est gravement perturbé (cirrhose, anastomoses porto-caves), l'élimination de l' NH_3 repose sur le rein (facilitant d'ailleurs l'élimination d'acides forts). Le foie est incapable de barrer la route au NH_3 intestinal, incapable de l'intégrer, non plus que celui de la glutamine, dans le cycle de KREBS-HENSELEIT. L'urée reste basse dans le sang. On conçoit qu'il y ait alors urgence à prévenir le catabolisme azoté et à limiter la formation de NH_3 intestinal : les antibiotiques intestinaux, le glucose + insuline, la suppression de l'apport protéique intestinal, le permettent. On comprend aussi dans ces cas que certains agents médicamenteux comme les inhibiteurs de la carboanhydrase (acétazolamide) soient dangereux [142] : favorisant la fuite rénale des bicarbonates, ils gênent l'élimination des acides forts, aggravent l'acidose et donc le catabolisme azoté ; mais surtout, limitant l'excrétion rénale de NH_3 , ils obligent l'étage cellulaire à une accélération métabolique qui aboutit vite à l'épuisement.

Intérêt de la désinfection intestinale, de l'apport glucidique, danger de l'acétazolamide ont souvent été soulignés ces derniers temps à propos du coma hépatique.

Pour les traiter, les auteurs anglo-saxons ont préconisé deux agents thérapeutiques. Le premier, l'acide glutamique, permet par transamination la formation de glutamine atoxique. Une certaine quantité de NH_3 est ainsi détournée sans faire appel à l'acide α céto-glutarique et à l'accélération du cycle tricarboxylique. Cette protection agirait au niveau de toutes les cellules et en particulier des cellules nerveuses centrales, évitant leur épuisement et le coma. Malheureusement, si l'action favorable de l'acide glutamique est certaine, on doit reconnaître qu'elle est le plus souvent temporaire. Toutes ces réactions, réactions d'équilibre et donc réversibles, répondent aux lois d'action de masse. Il est possible qu'à partir d'une certaine concentration en glutamine la réaction s'inverse, libérant à nouveau l'ammoniaque.

Le deuxième agent thérapeutique que l'on a tendance d'ailleurs à considérer comme le plus efficace est l'arginine [41, 94]. Activant le cycle de l'ornithine et de l'urée, elle peut, sans doute, favoriser l'élimination de l' NH_3 .

Ainsi, en cas de fonctionnement hépatique déficient, une thérapeutique métabolique peut transitoirement permettre la détournement de l'ion ammonium, évitant la création de la réaction en tendance, du cercle vicieux aboutissant à l'épuisement. Les aspartates semblent à cet égard devoir être aussi, sinon plus, efficaces que l'arginine ou l'acide glutamique.

Si l'atteinte hépatique (aiguë ou chronique) se double d'une insuffisance rénale, les régulations sont très profondément perturbées : celles déjà décrites persistent, mais l'urée sanguine peut s'élever bien que fort mal synthétisée, les reins n'en assurant plus l'excrétion. Le pronostic est alors redoutable. Les règles thérapeutiques restent les mêmes (avec en surcroît le traitement de l'atteinte rénale).

Or, expérimentalement, il existe une hyperammoniémie au cours du choc hémorragique, des perfusions prolongées de noradrénaline chez le chien [60] et de la fatigue aiguë : nous l'avons constatée à la phase initiale de choc des brûlures et au cours de chocs opératoires, ce qui avait déjà été remarqué [96]. Dans ce cas, en clinique, une neurolégie suffisante la fait disparaître.

Le facteur commun à tous ces états est une vaso-constriction à prédominance splanchnique [56] dont l'importance dans la genèse de l'irréversibilité du choc est de plus en plus évidente, bien que discutée quant à son mécanisme [110, 58]. L'efficacité d'une protection, chez le chien, par des antibiotiques à action intestinale est en tous cas reconnue ; il est en général admis que les résorptions de toxines intestinales sont alors moins importantes. Ces toxines seraient libérées par un intestin anoxique et mal ou non contrôlées par un foie également anoxique.

Pourquoi NH_3 ne serait-il pas une de ces toxines ? L'hyperammoniémie, lorsqu'elle a été recherchée, a été trouvée dans les états de choc ; la neurolégie — qui inhibe la vaso-constriction splanchnique et permet, à condition de rétablir une masse sanguine normale, de lutter contre l'anoxie intestinale et hépatique — la fait disparaître.

Ainsi, la vaso-constriction splanchnique serait capable de créer une insuffisance hépatique transitoire, fonctionnelle, révélée par une hyperammoniémie dont la signification différerait alors de celle constatée dans les affections chroniques ou subaiguës (cirrhoses, anastomoses porto-caves). Est-elle explicable et, si oui, comment concevoir que les hépatites, atteinte transitoire du métabolisme hépatique, ne provoquent jamais, le fait a été maintes fois signalé, d'hyperammoniémies ?

Le schéma cybernétique (fig. 20) montre que, si le fonctionnement hépato-rénal est inhibé, le métabolisme oxydatif est gravement perturbé par l'anaérobiose et que, parallèlement, les tissus libèrent des acides organiques et du NH_3 ; l'équilibre acide-base ne peut être maintenu que par la ventilation, donc de façon imparfaite et passagère. Le métabolisme cellulaire fonctionne *en tendance*, puisqu'il n'est pratiquement plus soumis qu'à une rétroaction positive. Un changement de programme (la fuite ou la lutte en constituent alors les

moyens) doit rapidement satisfaire à la finalité, sans quoi la mort par épuisement survient vite. En d'autres termes, la fuite ou la lutte doivent soustraire l'organisme à l'action de l'agent agressif. Tout le mécanisme du classique catabolisme azoté post-opératoire est ici résumé, car le système adrénérquique et le couple hypophyso-surrénal sont les facteurs essentiels de la vaso-constriction splanchnique et de la dégradation azotée cellulaire.

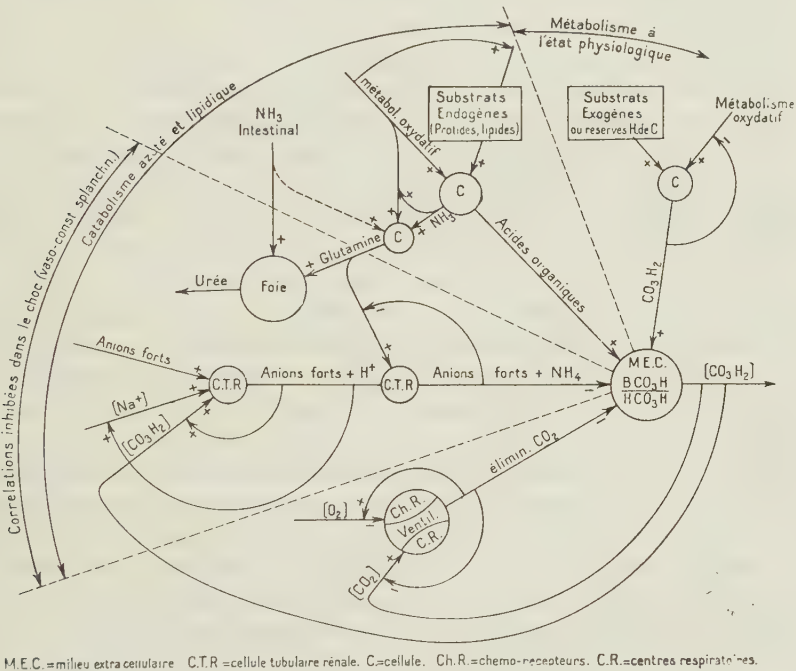


Figure 20

Métabolisme de l'ion ammonium en physio-pathologie

Ce schéma permet de comprendre le rôle thérapeutique indispensable de la neuroplégie, celui presque aussi considérable de l'apport glucosé massif et de l'insuline. La neuroplégie permet au foie éblouissant sa circulation de détoxifier le NH_3 intestinal, aux reins d'éliminer des acides forts sous forme de sels ammoniacaux. Le glucose hypertonique permet aux tissus de maintenir leurs processus oxydatifs sans recourir au catabolisme azoté et lipidique. Il est possible, en outre, qu'il améliore temporairement la circulation hépatique et limite

ainsi l'anoxie de la glande [47]. Les deux thérapeutiques s'opposent en somme à l'acidose métabolique. Mais l'inhibition temporaire de la flore ammoniogène intestinale, dont l'efficacité dans la prévention du choc est certaine, prend une signification plus large. Elle n'est guère réalisée en clinique que dans les insuffisances hépatiques graves et la chirurgie colique (pour des raisons bien différentes de celles invoquées ici). Son utilisation en cours ou en prévention de toute agression grave mériterait de plus amples développements. Des essais cliniques en cours permettent de la considérer d'ores et déjà comme un appoint important en chirurgie digestive majeure.

L'ion ammonium apparaît alors comme un reflet des perturbations vaso-motrices splanchniques avant tout, plus généralement des *troubles des métabolismes oxydatifs* (généraux et hépatiques) qu'entraîne une agression grave. Mais il apparaît aussi comme *responsable*, en partie, des désordres observés ; son élimination normale n'étant plus assurée et sa présence en ce cas aggrave les troubles qui ont provoqué sa libération.

La constatation d'une ammoniémie normale dans les hépatites s'éclaire ainsi. Une atteinte hépatique limitée, sans trouble du métabolisme oxydatif périphérique, sans vaso-constriction splanchnique favorisant le passage porte du NH_3 , ne provoque pas une perturbation suffisante de l'ion ammonium pour que soit créé le cercle vicieux.

Par contre, que cette hyperammoniémie puisse exister dans d'autres conditions réalisant des troubles métaboliques analogues devient clair. Elle a donc été constatée dans le foie cardiaque où l'hypoxie périphérique s'ajoute à la stase hépatique et splanchnique ; dans le cas d'implantation urétérale dans le côlon où l'infection urinaire joue certainement un rôle ; elle a été invoquée pour expliquer les troubles mentaux du coma diabétique, de la pneumonie lobaire ; elle a été constatée dans un cas d'érythroblastose fœtale et a été autrefois rapportée dans les leucémies [12, 43]. PARNAS avait d'ailleurs déjà noté que l'anoxie et la stase pré-mortem provoquent une libération importante d' NH_3 par le muscle [97]. Mais cette présence anormale de l'ion ammonium à la fois *témoin* des perturbations existantes et en partie *responsable* d'eux n'est certainement pas, ne peut pas être, leur unique explication.

Déjà, dans la discussion relative aux perturbations du métabolisme cérébral, l'importance de l'épuisement probable du cycle de KREBS a été soulignée (cf. *Chapitre IV*, B3, XIV). PELNER, constatant les faillites de l'acide glutamique dans le traitement des hyperammoniémies, a montré que l'adjonction d'A.M.P. (dont il a déjà été vérifié qu'il formait effectivement de l'A.T.P. dans ces conditions) au glu-

tamate lui redonnait son efficacité (deux insuffisances cardiaques chez qui le traitement par le chlorure d'ammonium avait provoqué des troubles mentaux, un cancer du foie [99]).

Plus récemment, DE SCHEPPER, étudiant les taux sanguins d'acide α céto-glutarique, constate que l'hypothèse de BESSMAN d'un épuisement de cet acide pour expliquer le coma hépatique est discutable : il existe de nombreuses discordances entre hyperammoniémie et chute du taux d' α céto-glutarique que l'injection de glutamate augmente d'ailleurs très nettement. Le blocage du cycle de KREBS se situerait en un autre point avec inhibition de la formation d'A.T.P. [118].

Quels que soient les mécanismes envisagés, les acides aminés employés pour lutter contre ces désordres interviennent certainement dans le cycle tricarboxylique et dans celui de l'ornithine et de l'urée.

La question de savoir si l'action des aspartates est hépatique ou périphérique devient accessoire. Le cycle tricarboxylique n'est l'apanage ni du foie, ni du muscle, ni du cerveau. La certitude de l'intervention des aspartates dans les processus oxydatifs perturbés par une agression aiguë (avec sa vaso-constriction splanchnique et ses troubles métaboliques périphériques) permet de mieux préciser leur place dans le traitement de ces états réactionnels : *privilegiée sans être exclusive*.

La neuroplégie (ou l'anesthésie potentialisée) interdit ou limite la vaso-constriction splanchnique ; l'apport hydrocarboné massif épargne et limite le catabolisme protidique et la formation de NH_3 ; la désinfection intestinale, l'évacuation des hémorragies digestives, l'apport protidique réduit, limitent l'apport exogène de NH_3 beaucoup plus important en valeur absolue que la production endogène.

Les aspartates complètent cette action, à la périphérie en agissant comme ou par l'intermédiaire de l'acide glutamique sur le foie, en facilitant la détoxification de l'ion ammonium et en permettant par là même un fonctionnement plus efficace du métabolisme hépatique et général.

La conclusion qu'a donnée LABORIT à une discussion de la Société d'Anesthésie, Analgésie et Réanimation, résume parfaitement le rôle des aspartates et leur originalité dans cette optique des troubles métaboliques du choc :

« Dans des cas nombreux, qui vont de l'anesthésie la plus banale aux agressions les plus graves comme les brûlures étendues, la neuroplégie, la néomycine et les aspartates ont un rôle *protecteur synergique par des mécanismes différents*. Cela, nous ne l'avons pas encore entendu dire. [72] »

Chapitre VI

POSSIBILITES EN THERAPEUTIQUE HUMAINE DES SELS DE L'ACIDE ASPARTIQUE

L'étude expérimentale des aspartates n'a révélé d'action nette que lors de perturbations métaboliques ; les animaux sains subissent l'administration de doses moyennes sans présenter de variations importantes des fonctions étudiées. Il est cependant possible que certains états, la croissance ou la sénescence par exemple [61], se trouvent modifiés par un apport régulier et prolongé. Tel n'est pas l'objet des travaux envisagés.

Les variations enregistrées chez l'homme en phase pré ou post-opératoire, sans syndrome pathologique évident, sont peu importantes. Lorsque les aspartates ont été employés en traitement au cours de perturbations métaboliques évidentes, les résultats thérapeutiques sont superposables aux effets obtenus expérimentalement ou explicables d'après eux.

Or, les protocoles expérimentaux avaient été choisis en fonction de connaissances biochimiques actuelles sur le métabolisme de l'acide aspartique.

Ainsi donc, les faits expérimentaux et certaines observations cliniques indiquent nettement une utilisation thérapeutique. D'autres constatations sont suggestives sans être probantes. Certaines données biochimiques enfin fournissent des indications sans que faits ou observations les aient encore confirmées ou infirmées.

C'est en tenant compte de la valeur différente de ces éléments que sont présentées les indications thérapeutiques. Les observations cliniques, souvent incomplètes, trop nombreuses, ne seront pas transcrites, mais les modalités de prescriptions, les suggestions de doses tiennent compte d'une utilisation de plus de deux ans. Les possibilités théoriques, non encore confirmées par la clinique, en sont nettement séparées.

LES PERTURBATIONS DU METABOLISME DE L'ION AMMONIUM

Les aspartates facilitent constamment la détoxification de l'ion ammonium lorsqu'elle est insuffisante ; tout se passe comme *s'ils cumulaient les possibilités de l'acide glutamique et de l'arginine*.

Le cycle de KREBS-HENSELEIT s'effectue dans le foie et le rein. Les insuffisances hépatiques constituent une indication majeure. Il est possible que l'action soit également utilisable en clinique, bien qu'aucune observation ne permette de l'affirmer. Par contre, d'une part la certitude d'une formation tissulaire de glutamine, et probablement d'asparagine, d'autre part l'existence d'intoxications ammoniacales du système nerveux central, fournissent des indications thérapeutiques complémentaires.

I. — INSUFFISANCES HÉPATIQUES FORMES AIGUES ET COMAS

Dans ces formes gravissimes, les sels de l'acide aspartique devraient trouver une de leurs meilleures indications. Ils ont chez les brûlés amélioré les signes psychiques, ramené les hyperammoniémies à des taux corrects, facilité la formation d'urée qui peut alors être éliminée par le rein (d'autant plus facilement que les aspartates semblent avoir une action diurétique, légère il est vrai). Mais cette détoxification se fait aux dépens d'une activité supplémentaire du métabolisme hépatique. Les aspartates ne sauraient dans des situations aussi difficiles être une panacée. *Leur action sera d'autant plus nette qu'y seront assurées les mesures diététiques appropriées : fourniture glucidique importante, suppression des protéines, évacuation des hémorragies digestives, désinfections intestinales inhibant la flore ammoniogène.*

L'expérience acquise chez les brûlés indique que la voie veineuse est nécessaire ; les doses à prescrire sont importantes, de l'ordre de 8 g des sels par jour et plus, étalées sur les vingt-quatre heures. Il semble préférable d'augmenter progressivement ces doses pour atteindre la plus importante à la fin des premières vingt-quatre heures. Ultérieurement, la posologie sera adaptée à chaque évolution particulière.

Il est nécessaire de tenir compte dans le calcul du bilan électrolytique de l'apport ionique réalisé par les cations, surtout pour le potassium.

L'évolution du degré de conscience est le meilleur test clinique de l'action du produit. Mais le dosage de l'ammoniémie qui, dans les conditions indiquées, est un examen facile à pratiquer et assez précis pour être utilisable, procure un contrôle presque obligatoire actuellement. Le bilan de l'urée peut, parallèlement, indiquer approximativement dans quelle mesure le foie est encore capable de remplir son rôle de détoxification.

La prévention de l'insuffisance hépatique aiguë au cours des cirrhoses évolutives, en préparation et dans les suites opératoires des anastomoses porto-caves, en chirurgie digestive majeure, peut sans doute se contenter de doses moindres de l'ordre de 2 à 4 g par jour, intraveineuses. Notre expérience clinique n'est pas suffisante pour que nous puissions l'affirmer. Une thèse récente rapporte 5 observations (hématémèses cirrhotiques, cirrhose ascitique ou non) où les aspartates ont été employés dans ces conditions, au vu des expérimentations que nous avons rapportées. La chute de l'ammoniémie a été d'autant plus nette qu'elle était haute au départ : deux fois, l'ictère a régressé alors que la cortisone avait été inefficace. Les doses utilisées sont comparables à celles que nous proposons : 1,50 g à 6 g par vingt-quatre heures par voie orale.

II. — ÉTATS DE CHOC

La vaso-constriction splanchnique, l'anoxie hépatique, sont accessibles aux neuroplégiques : le développement anormal de la flore ammoniogène à l'antibiothérapie intestinale ; les troubles métaboliques au glucose hypertonique qui fournit une ration énergétique immédiatement utilisable.

Si, cependant, l'insuffisance hépatique fonctionnelle, contemporaine de troubles du métabolisme oxydatif et révélée par l'hyperammoniémie, existe réellement, ce qui est plus que possible, les aspartates devraient être un adjuvant intéressant de ces thérapeutiques (cf. *Chapitre V*).

En supprimant l'hyperammoniémie, en facilitant l'élimination des déchets du catabolisme azoté, ils devraient faciliter la récupération immédiate, raccourcir la convalescence, peut-être même avoir une heureuse influence sur la cicatrisation par synthèse accrue d'arginine, ceci non pas dans les interventions réglées, peu traumatisantes, mais en chirurgie majeure ou en traumatologie d'urgence.

Les conditions chirurgicales créées par l'anesthésie potentialisée et la neuroplégie ne nous ont pas permis d'étudier cette indication ; le choc des brûlés est trop complexe pour servir de référence.

III. — « PETITE » INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Le terme est très vague : « médico-mondain » (CHIRAY) ; cette entité recouvre plusieurs syndromes : insuffisance hépatique à forme hépatique, intestinale, nerveuse, vésiculaire, à forme d'intolérance, pour reprendre une classification pratique de LEMAIRE et COTTET [23].

Dans une symptomatologie aussi peu précise, bien que fréquente, les indications thérapeutiques ne peuvent être que vagues ; toute preuve d'efficacité est difficile à apporter, l'amélioration étant surtout subjective, donc suspecte. Il n'en reste pas moins qu'une vingtaine d'observations de cette catégorie ont permis de constater une amélioration subjective fréquente, portant sur l'asthénie essentiellement, sur la tolérance à certains aliments, alcool en particulier, une diminution de la sensibilité de l'hypocondre droit, parfois précédée d'une exacerbation, une atténuation de la somnolence post-prandiale, une accélération du transit intestinal¹. Ce dernier point est assez net pour justifier, chez ce type de malade, une posologie progressive et des doses faibles (1 à 3 comprimés par jour) sous peine de risquer des inconvénients mineurs mais désagréables. Il est d'ailleurs possible que le magnésium présent dans les sels provoque une excitation vésiculaire, bien que la dose en soit faible.

Un traitement prolongé entraîne parfois, après une quinzaine de jours ou plus, une inappétence qui disparaît en vingt-quatre heures à l'arrêt du traitement. Des séries alternées de dix à quinze jours, séparées par un intervalle égal, semblent préférables à une administration continue. Par contre, la répétition de ces cures ne semble pas présenter d'inconvénient. Quelques observations font état d'une prise à peu près régulière, quinze jours par mois environ, pendant plus de deux ans, sans incident et sans épuisement d'action.

Moins spectaculaire que dans les grandes insuffisances hépatiques, l'action des aspartates dans ces syndromes fonctionnels semble assez nette pour justifier une très large expérimentation clinique, bien que l'action observée ne relève pas forcément du seul fonctionnement du cycle de KREBS-HENSELEIT ; l'acide aspartique avec la proline est

(¹) Il est ainsi possible que certaines constipations soient améliorées par de petites doses d'aspartates.

à la base de la synthèse des sels biliaires à partir du cholestérol. Les améliorations obtenues, même subjectives, rendront certainement de nombreux services aux omni-praticiens quotidiennement aux prises avec ce type de malades.

Nous n'avons, par contre, aucun renseignement sur une action éventuelle dans les ictères infectieux, les hépatites ou hépato-néphrites toxiques (bien qu'un travail de FODOR [34] ait montré l'efficacité de l'acide aspartique sur l'intoxication au tétrachlorure de carbone) et les affections qui, comme la migraine « vésiculaire », sont classiquement révélatrices du terrain « neuro-arthritique » des anciens auteurs.

IV. — HYPERFOLLICULINIES

Le foie inactive la folliculine, tissu hépatique *in vitro* (ZONDECK et HELLNER), foie isolé (SCHILLER et PINCUS); *in vivo*, la folliculine injectée dans la veine porte ne provoque pas l'œstrus de la femelle castrée (ENGEL et MOLNAR, 1933). L'hépatectomie partielle augmente l'imprégnation folliculinique de l'animal (TALBOT); l'intoxication au tétrachlorure de carbone abaisse la dose-seuil d'œstrogène nécessaire à obtenir l'œstrus vaginal [45]. En clinique humaine, on a observé des signes d'hyperfolliculinie au cours de cirrhoses et d'hépatites infectieuses. Inversement, certains ictères de grossesse s'accompagnent d'hyperammoniémie [15].

On peut alors supposer que certaines hyperfolliculinies traduisent une insuffisance hépatique, assez importante pour les provoquer et dont on retrouve les signes cliniques chez ces malades [39]. Les médications à visées hépatiques y sont d'ailleurs utilisées [100].

Ces syndromes hyperfolliculiniques par insuffisance hépatique seraient justiciables des aspartates. Deux observations démonstratives le font penser. Dans l'une, en particulier, l'amélioration de l'appétit et de la tolérance aux viandes et aux graisses, des signes subjectifs de l'hyperfolliculinie, et de troubles caractériels discrets mais nets en phase pré-menstruelle, a coïncidé avec la prise régulière dans la seconde phase du cycle pendant quatre mois consécutifs d'un comprimé (500 mg) par jour d'aspartate.

V. — ACTION RÉNALE

Théoriquement, un apport d'acide aspartique devrait faciliter la formation d'arginine à partir de la citrulline. Or, cet acide aminé existe dans toutes les protéines. Il est ainsi possible que, par ce

mécanisme, l'acide aspartique puisse intervenir dans la construction tissulaire (croissance ou cicatrisation). Les résultats obtenus sur la cicatrisation des brûlés relèvent de facteurs trop nombreux pour que ce mécanisme soit invoqué. L'expérimentation inédite de LABORIT et OBRENOVITCH ne constatant pas de différence de cicatrisation après incision cutanée chez le rat normal, n'infirme pas cette possibilité. Les désordres consécutifs à une agression sévère modifient probablement assez les métabolismes tissulaires pour qu'on ne puisse pas transposer ces résultats d'animal sain à animal traumatisé.

Il faut aussi signaler que la prise régulière de doses moyennes d'aspartates (2 à 4 comprimés par jour) chez des sujets simplement « fatigués » augmente assez souvent le volume de la diurèse. Par contre, dans les néphrites, l'action des aspartates devrait être nulle, l'ammoniophanérèse n'étant pas diminuée [106, p. 505].

VI. — L'INTOXICATION AMMONIACALE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Quelle que soit l'interprétation de l'action sur le système nerveux central des aspartates dans l'intoxication ammoniacale, leur essai dans les syndromes psychiatriques aigus avec insuffisance hépatique, serait souhaitable ; le *delirium tremens* en particulier souvent associé à une cirrhose bénéficierait peut-être de mesures diététiques et thérapeutiques comparables à celles du coma hépatique (bien que l'un soit un syndrome d'excitation et l'autre d'inhibition) (cf. *Chapitre IV*, B3, XIV).

L'utilisation des aspartates dans les délires aigus azotémiques (et dans la seconde phase du *delirium tremens*) s'avère plus discutable ; le cycle de l'uréogénèse s'accomplit alors parfaitement. Mais il est possible que la fourniture de substrat, indispensable à la cellule cérébrale et utilisable par elle (acide aspartique, glutamique ou leurs amides) soit un appoint thérapeutique non négligeable.

De même, les essais tentés il y a quelques années dans la réanimation des comas hypoglycémiques (et les cures de Sakel) avec l'acide glutamique [82, 83], bien que son action ait été attribuée à une sécrétion d'adrénaline qu'il provoquerait [143], seraient à reprendre avec l'acide aspartique, dont l'emploi est théoriquement aussi logique.

L'action des aspartates sur le système nerveux central ne se limite pas à un transport et à la détoxification de l'ion ammonium. La protection apportée contre les convulsions à l'isoniazide (cf. *Chapitre IV*, B3, XIV) fait supposer leur intervention dans la synthèse du G.A.B.A..

puissant inhibiteur central. Il est possible que les aspartates puissent être utilisés en psychiatrie dans des phénomènes d'excitation (d'origine non ammoniacale), voire dans certaines épilepsies. L'inefficacité de l'acide glutamique ne suffit pas à éliminer une action possible.

A doses moyennes, chez l'homme peu fatigué, les comprimés d'aspartates peuvent provoquer une légère excitation qui gêne l'établissement du sommeil. Cette excitation ne se rencontre jamais, ni dans la fatigue, ni dans les syndromes pathologiques graves (brûlures, etc.) où la récupération est plus facile sans que l'apparence du sommeil en soit modifiée. De cette constatation, peuvent simplement se déduire quelques règles d'administration : chez les hépatiques, par exemple, l'administration des comprimés le soir est à éviter. Dans les fatigues musculaires importantes, au contraire, la prise au coucher permet une récupération meilleure.

VII. — HYPERCAPNIES ET FORMATION DU CARBAMYL-PHOSPHATE

L'expérimentation a mis en évidence, sous l'action des aspartates, une chute de CO_2 plasmatique et du CO_2 expiré telle qu'il est permis de se demander si dans certaines hypercapnies chroniques difficilement accessibles aux prothèses ventilatoires, une action thérapeutique n'est pas possible. Elle devrait être d'autant plus nette, si l'interprétation du mécanisme est correcte, qu'une ammoniémie élevée l'accompagne. Cette indication est, pour l'instant, toute théorique. Il faut cependant rappeler que la perfusion des aspartates chez l'homme, sans hypercapnie notable, provoque une chute discrète de la réserve alcaline, non explicable par une acidose.

PATHOLOGIE GENERALE

L'étude clinique et expérimentale a porté sur trois grands syndromes : brûlures, anoxie myocardique aiguë, fatigue, où les éléments précédents s'intriquent.

L'intoxication ammoniacale y existe plus ou moins ; les perturbations du cycle tricarboxylique également ; les atteintes mentales n'en sont pas toujours absentes.

Plus que des indications particulières, ces trois syndromes se présentent comme exemples d'une utilisation thérapeutique en pathologie générale. La même perturbation biochimique peut se présenter sous des aspects différents ; une thérapeutique par apport de substrats ne semble pouvoir répondre à aucune classification de maladie d'organe ou de système. Il est simplement souhaitable que les possibilités thérapeutiques mises en évidence par l'expérimentation soient utilisées chaque fois qu'une perturbation métabolique superposable à celle créée au laboratoire est rencontrée en clinique.

Aussi, ne seront envisagées les applications possibles des aspartates, ni à la conservation du sang, ni à certaines insuffisances myocardiques autres que l'anoxie aiguë, ni aux syndromes d'agression proches du choc tels que les syndromes d'écrasement, ceux par lever de garrot, ni à certaines insuffisances métaboliques aiguës (coma diabétique, formes toxiques des maladies infectieuses) ou chroniques (syndrome des déportés). De nombreuses possibilités existent. Ce chapitre est volontairement limité aux résultats déjà obtenus expérimentalement ou en clinique.

VIII. — BRULURES

L'essentiel des résultats déjà obtenus a déjà été exposé (*Chapitre V, VIII*). Il est possible que les brûlures minimales bénéficient de l'apport acide aspartique ; c'est essentiellement les grands brûlés qui en sont justiciables. Les doses seront étalées sur les vingt-quatre heures, importantes, adaptées à chaque cas selon l'état clinique et les dosages, essentiellement l'ammoniémie. En phase aiguë, la voie veineuse est seule possible. Ultérieurement, la voie buccale, mais avec

de fortes doses (10 comprimés et plus par jour) est suffisante. Une reprise de la voie veineuse est parfois indispensable à l'occasion des greffes ou des pansements.

Manifestations du syndrome général et cicatrisation (en rapidité et en qualité) sont parallèlement influencées, *mais à la condition expresse que les règles diététiques déjà énoncées et les conditions d'asepsie rigoureuse soient strictement observées.*

A la convalescence, l'asthénie souvent prolongée, les troubles digestifs parfois gênants bénéficient d'un apport modéré et prolongé par voie buccale (4 à 6 comprimés).

IX. — INFARCTUS DU MYOCARDE

En phase aiguë, seuls des résultats expérimentaux sont connus. En fonction des connaissances cliniques acquises chez d'autres malades, il est probable que pour les essais cliniques :

- des doses importantes seront indispensables, administrées par voie veineuse ;
- un contrôle électrocardiographique est nécessaire, pendant la perfusion même. L'emploi de doses massives chez ces sujets fragiles appelle des précautions. En outre, la quantité d'ions potassium que représente la solution, bien qu'en partie antagonisée par le magnésium qui lui est adjoint, ne saurait être administrée sans surveillance.

Il n'est sans doute pas utile de chercher l'amélioration spectaculaire du tracé E.C.G. obtenu chez l'animal, les doses nécessaires approchant alors les doses toxiques. Une administration plus étalée dans le temps, comparable à celle réalisée chez les brûlés en phase aiguë mais d'emblée maximale semble devoir être la plus satisfaisante.

En période de récupération, la voie buccale est suffisante, mais là encore des doses importantes sont semble-t-il nécessaires (au moins 6 comprimés par jour) et pendant un long temps. Elles sont d'ailleurs bien tolérées et permettent une reprise d'activité plus rapide et plus facile. Une auto-observation de médecin, présentant des crises angineuses d'effort, réapparues un mois après un infarctus contrôlé par E.C.G., est à cet égard démonstrative. Quinze jours après le début du traitement, les crises que rien n'avait calmées depuis l'accident ont disparu. L'activité professionnelle a de nouveau été possible dans des conditions presque normales. Les stigmates E.C.G. (le traitement n'a été entrepris que quatre mois après l'infarctus) ne se sont par contre que très peu améliorés.

X. — FATIGUES

Dans ce vaste domaine où l'appréciation subjective, éminemment influençable, est reine, de nombreuses observations sont prometteuses. Elles seraient insuffisantes si l'étude poursuivie au Bataillon de Joinville et résumée dans la thèse de VIAL [135] n'en avaient précisé les conditions. L'administration de placebo en renforce l'objectivité. Un reproche peut cependant être adressé à ce travail : à cette époque, VIAL ne disposait pas des deux sels associés.

Cependant, la concordance de ces résultats cliniques plus complets et contrôlés par l'excitabilité neuro-musculaire, et de certaines observations non publiées dont nous avons eu connaissance, fait souhaiter d'autres études analogues chez les sportifs. Les asthénies rencontrées dans l'industrie, chez les ménagères, en convalescence, celles observées chaque fois que la récupération est insuffisante par rapport à l'effort entrepris, sont améliorées par les aspartates. Toute cause organique précise (insuffisance surrénale, par exemple) doit évidemment être éliminée. Un vaste domaine, à la limite de la pathologie, où les malades « fonctionnels » abondent, reste à explorer.

Habituellement, les doses faibles semblent suffisantes (1 à 3 comprimés par jour). L'administration discontinue semble préférable, une dose de charge peu utile. Ce ne sont là qu'impressions basées sur une centaine d'observations recueillies dans notre entourage.

A défaut de tests objectifs difficiles à mettre en œuvre chez des « fatigués » ambulatoires, l'insistance de presque tous les sujets à réclamer d'autres comprimés lorsque les leurs étaient épuisés, laisse supposer que les résultats obtenus sont en tous cas appréciés.

* *

Les sels de l'acide aspartique peuvent ainsi être considérés comme facilitant l'adaptation de l'organisme aux variations de l'environnement. Plus que dans les affections chroniques, leur efficacité semble actuellement mise en évidence dans les syndromes réactionnels aigus, que ces syndromes soient considérés comme presque physiologiques (fatigue) ou situés dans les zones les plus dangereuses de la pathologie (brûlures, infarctus du myocarde).

En quelque point du métabolisme qu'ils agissent, ils permettent un maintien temporaire des processus oxydatifs, fondement d'une vie libre ; soit qu'ils évitent la formation du cercle vicieux que représente le catabolisme azoté et la non-détoxification de l'ion ammonium, soit qu'ils réalisent directement un apport qualitatif important immédiate-

ment utilisable dans le cycle tricarboxylique, ils semblent permettre une synthèse correcte de l'A.T.P. L'excitabilité cellulaire, nerveuse et myocardique avant tout, mais aussi hépatique et musculaire, est préservée, permettant ainsi une réaction plus adaptée à la variation du milieu.

La comparaison des possibilités thérapeutiques du glucose hypertonique et des sels de l'acide aspartique est instructive sur ce point. L'un procure un matériel énergétique abondant, immédiatement utilisable, fournit aux éléments cellulaires le « combustible » indispensable ; les autres, dont la valeur énergétique est faible, semble permettre une économie de ce « combustible » ; ils améliorent le rendement.

Mais, si l'un et l'autre permettent l'adaptation au milieu, ils sont incapables l'un comme l'autre de modifier les systèmes de corrélation qui commandent le type de réaction, adaptée ou désordonnée, de l'organisme en sa totalité.

Ils ne peuvent modifier aucun organe de commande, que ce soit l'enzyme, l'hormone ou l'influx nerveux. Substrats, ils ne peuvent intervenir que comme substrats ; ou, pour employer les termes plus généraux de la cybernétique, agents d'exécution, ils ne sauraient devenir des agents d'information.

RESUME ET CONCLUSIONS

L'étude biochimique de l'acide aspartique a mis en évidence son rôle de « fournisseur » du cycle tricarboxylique et son intervention en plusieurs points du cycle de l'uréogénèse (formation d'acide carbamyl-aspartique, d'arginine, d'asparagine).

L'étude expérimentale des sels de potassium et de magnésium de cet acide a permis de retrouver sur l'organisme entier la plupart de ces actions.

I. — La plus évidente concerne la détoxification de l'ion ammonium en excès, quelle que soit la perturbation ayant provoqué l'hyperammoniémie ; l'emploi thérapeutique se révèle possible et l'action semble plus efficace que celle de l'acide glutamique ou même que celle de l'arginine.

II. — Le couplage du CO_2 ou du composé carbamyl-phosphate à l'acide aspartique peut expliquer les résultats obtenus en hypercapnie provoquée expérimentale ; aucune étude clinique n'a confirmé un emploi thérapeutique possible.

III. — La protection obtenue contre les convulsions provoquées par le chlorure d'ammonium et l'isoniazide semble confirmer sur l'organisme entier l'existence de la voie collatérale du cycle de KREBS à partir de laquelle est formé l'acide γ amino-butyrique. Aucune étude clinique n'a ici encore confirmé un emploi thérapeutique possible (épilepsies, syndromes psychiatriques d'excitation, intoxications thérapeutiques à l'isoniazide).

Ces résultats, dominés par l'intervention des aspartates dans le métabolisme de l'ion ammonium, permettent de préciser les étapes de ce métabolisme sur l'organisme entier et d'en raisonner les perturbations en pathologie, en dehors des comas hépatiques et des anastomoses porto-caves.

L'acide aspartique, utilisé sous forme de sels de K et de Mg, apparaît alors comme l'un des facteurs métaboliques, utilisables en clinique, favorisant l'adaptation de l'organisme aux variations de l'environnement. C'est ainsi qu'il facilite la récupération après fatigue, s'oppose aux désordres qu'entraînent, dans le métabolisme de l'ion ammonium, l'épuisement, le choc, les agressions sévères telles que les brûlures. Il permet de limiter par un mécanisme encore mal élucidé les effets de l'anoxie aiguë (et sans doute de l'infarctus) du myocarde.

L'apport d'un substrat privilégié est donc capable, en dehors d'une action proprement médicamenteuse, et probablement en modifiant le sens de réactions biochimiques réversibles, d'avoir une action thérapeutique. Effet non spécifique en ce sens qu'il n'est l'apanage ni d'un organe, ni d'un agent agressif (toxique ou infectieux) particulier ; effet préférentiel en ce sens qu'il intervient dans les réactions chimiques où ce substrat est habituellement consommé.

Comme c'est déjà le cas pour les solutés glucosés (surtout hypertoniques), les indications thérapeutiques sont beaucoup moins l'apanage d'une maladie, d'un syndrome, que celles d'une perturbation métabolique à manifestations variables d'un malade à l'autre.

D'une utilisation thérapeutique orientée par les résultats expérimentaux et les données biochimiques, se dégage la certitude de larges possibilités d'emploi curatif. Elles semblent cependant assez limitées pour penser que l'utilisation d'autres substrats, fondée sur le même raisonnement théorique, ne pourra pas résumer la thérapeutique à venir. L'intervention directe, par des moyens de plus en plus physiologiques, sur les mécanismes enzymatiques à leur échelle la plus fine sera sans doute nécessaire pour assurer des traitements simples et efficaces.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
CHAILLEY-BERT

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1. ASTWOOD (E.B.). — *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 1943, 78, 79-89.
2. BARGETON (D.) et KRUMM-HELLER (C.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 899.
3. BAZEMORE (A.K.), ELIOT (A.C.), FLOREY (E.). — *Nature*, 1956, 178, 1055.
4. BEAUHAIRE (H.). — *Thèse, Pharmacie, Paris*, 1939.
5. BENSON (W.M.), STEPKO (P.L.) et ROE (M.D.). — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1952, 65, 376-391.
6. BESSMAN (S.P.). — *Inorganic nitrogen metabolism*. 1 vol. John Hopkins Press, 1956.
7. BESSMAN (S.P.). — *Biochemistry of the central nervous system. (Fourth Inter. Congress Bioch.)* 1 vol. Pergamon Press, 1959, 141-145.
8. BESSMAN (S.P.), ROSSEN (J.) et LAYNE (E.C.). — *J. Biol. Chem.*, 1953, 201, 385-391.
9. BESSMAN (S.P.), EVANS (J.M.). — *Am. Heart. J.*, 1955, 50, 715-719.
10. BONZANINI (C.), JOUANY (J.M.), REYNIER (M.) et LABORIT (H.). — *Anesth. Anal.*, 1959, n° 2, 430-444.
11. BOULANGER (P.). — *Rev. Inter. Hepat.*, 1953, 3, 101-126.
12. BRUNETTE (J.R.). — *Union Med. Canada*, 1958, 5, 562-570.
13. BUGARD (P.). — *La fatigue. Physiologie, psychologie, médecine sociale*. 1 vol. Masson, Paris, 1960.
14. BURCHI (R.) et ROMEO (C.). — *Folio Clin. Chim. Microsc.*, 1926, 1, 3.
15. CATTAN (R.) et CATTAN (A.). — *Rev. Int. Hépat.*, 1959, n° 9, 399-416.
16. CATTANEO-LACOMBE (J.) et SENES (J.C.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1956, 4, 748-750.
17. CEDRANGOLO (F.). — *Scientia. Med. Ital.*, 1955, 3, 426-445.
18. CHIBNALL (A.C.), REES (M.V.), WILLIAM (E.F.) et BOYLAND (E.). — *Nature*, 1939, 144, 71.
19. COIRAULT (R.). — *Etats d'agitation et états confusionnels post-opératoires. Agressologie*, 1 vol. ; S.P.E.I., Paris, 1958, 175-212.
20. COIRAULT (R.), THIÉBAULT (J.), GUIOT (G.), FARAND (H.) et BRAULT (H.). — *Presse Méd.*, 1956, n° 78, 1794-1797.

21. COLE (V.V.), HILL (D.L.) et OIKEMUS (A.H.). — *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 1952, 106, 378.
22. CONTAMIN (F.). — *Presse Méd.*, 1959, n° 43, 1607-1610 (importante biblio.).
23. COTTET (J.) et LEMAIRE (A.). — *Encyclop. Med. Chir. Ther.*, 25594.
24. DAVENPORT (H.W. et V.D.). — *J. Nut.*, 1948, 36, 263-275.
25. DAWSON (A.M.), Mc LARREN (J.) et SHERLOCK (S.). — *Lancet*, 1957, 12, 1263-1268.
26. DEBEY (H.J.), SNELL (E.E.) et BAUMANN (C.A.). — *J. Nut.*, 1952, 46, 203-214.
27. DELAY (J.), PICHOT (P.), PUECH (J.) et PERSE (J.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1951, 49, 2143-2154.
28. DIEKE (S.H.). — *Procee. Soc. Exp. Biol.*, (N.Y.), 1949, 70, 688-693.
29. DINTZIS (R.Z.) et HASTINGS (A.). — *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1953, 39, 571-578.
30. DUPIN (G.). — Considérations sur l'action de certains dérivés de l'acide aspartique au cours des cirrhoses. *Thèse Médecine*, Paris, 1959.
31. EISEMAN (B.), BAKEWELL (W.) et CLARK (G.). — *Amer. J. Med.*, 1956, 20, 890-895.
32. FABIANI (P.), BOULU (J.) et LAINÉ (F.). — *Presse Méd.*, 1958, 66, 138-139.
33. FELTZ (V.) et RITTER (E.). — *C.R. Ac. Sciences*, 1874, 78, 859-860.
34. FODOR (O.), ABEL (C.H.) et BAW (A.). — *Rev. Inter. Hépat.*, 1959, n° 9, 399-416.
35. FRANÇOIS (A.C.) et MICHEL (M.). — Communication à l' « European Symposium on antibiotics and new growth factors in animal nutrition ». (Rome 10-12 mai 1955, Pfizer agricultural research Institut.)
36. FRANK (H.A.). — *New Engl. J. Med.*, 1953, 249, 445-453 et 486-493.
37. GIBSON (Q.H.) et WISEMAN (G.). — *Bioch. J.*, 1951, 48, 426 (in 136).
38. GODEFRAIND (T.). — L'auto-intoxication après brûlure. 1 vol. Arsacia, Bruxelles, 1958.
39. GREEN (P.). — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1959, 78, 147.
40. GREENBERG (J.R.), ROSENMAN (C.D.) et LEWIS (A.E.). — *J.A.M.A.*, 1957, 165, 348.
41. GREENSTEIN (J.P.), WINITZ (M.) et GUILLINO (P.). — *Arch. Bioch. Biophys.*, 1956, 64, 342-354.
42. GUITTARD (R.). — Etat actuel de l'étude expérimentale et clinique du succinate sodique de 21-hydroxypregnandione. (*Thèse Méd.*, Paris, 1956.)
43. HALFF (M.). — Recherches sur l'ammoniémie. Epreuve de l'ammoniémie provoquée. (*Thèse Méd.*, Strasbourg, 1934.)
44. HASHAGEN (B.). — Etude clinique de l'action hématogène des acides aminés. (*Thèse Méd.*, Paris, 1953.)

45. HEUSGHEN (C.). — *Rev. Inter. Hépat.*, 1959, n° 4, 329-352.
46. JOUANY (J.M.) et REYNIER (M.). — *Presse Méd.*, 1959, 67, 2.
47. JOUANY (J.M.) et WEBER (B.). — *Anesth. Analg.*, 1959, n° 2, 257-331.
48. JENNEY (E.H.), SMITH (R.P.) et PFEIFFER (C.C.). — *Fed. Procee.*, 1953, 12, 333.
49. JENNEY (E.H.) et PFEIFFER (C.C.). — *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 1958, 122, 110-123.
50. KILLIAM (M.F.). — *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 1957, 119, 263-271.
51. KILLIAM (M.F.). — *Fed. Procee.*, 1958, 17, 1018-1024.
52. KILLIAM (M.F.) et BAIN (J.A.). — *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 1957, 119, 255-262.
53. KREBS (H.A.). — *Biochem. J.*, 1935, 29, 1951-1969.
54. KREBS (H.A.) et HENSELEIT (K.). — *Ztschr. Physiol. Chim.*, 1932, 210, 33.
55. LABORIT (G.), KIND (A.) et JOUANY (J.M.). — *Anesth. Analg.*, 1959, 16, n° 2, 415-419.
56. LABORIT (H.). — Réaction organique à l'agression et choc. Paris, Masson, 1 vol., 1955.
57. LABORIT (H.). — Bases physio-biologiques et principes généraux de réanimation. Paris, Masson, 1 vol., 1958.
58. LABORIT (H.). — *Presse Méd.*, 1958, n° 43, 977-979.
59. LABORIT (H.). — *Acta Phys. Polon.*, 1958, n° 1, 83-98.
60. LABORIT (H.). — *Rapport au Symposium Internat. de New London (Connecticut)*, septembre 1958 (à paraître).
61. LABORIT (H.), BOULET (J.) et WEBER (B.). — *Communication au Congrès d'Anesthésiologie*, Lyon, 9-12 juillet 1959 (à paraître dans *Anesth. Analg.*).
62. LABORIT (H.) et COIRAULT (R.). — *Le delirium tremens*. Paris, Masson, 1 vol., 1956.
63. LABORIT (H. et G.). — *Excitabilité neuro-musculaire et équilibre ionique*. Paris, Masson, 1 vol., 1955.
64. LABORIT (H.) et HUGUENARD (P.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1956, CL, n° 3, 513-516.
65. LABORIT (H.), MOYNIER (R.), TREZBSKI (A.), GUIOT (G.) et BARON (C.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1957, CLI, 1383-1386.
66. LABORIT (H.), MOYNIER (R.), GUIOT (G.), BARON (C.) et NIAUSSAT (P.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1958, CLII, n° 3, 486-487.
67. LABORIT (H.), NIAUSSAT (P.), JOUANY (J.M.), WEBER (B.), MARTIN (J.) et BARON (C.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1958, CLII, 1094-1097.
68. LABORIT (H.), OBRENOVITCH (L.) et LEGUEN (P.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1958, CLII, 1359-1360.

69. LABORIT (H.), OBRENOVITCH (L.), LEGUEN (P.) et JOUANY (J.M.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1958, CLII, 942-944.
70. LABORIT (H.) et WEBER (B.). — *Presse Méd.*, 1958, n° 79, 1779-1781.
71. LABORIT (H.) et WEBER (B.). — *Anesth. Analg.*, 1959, n° 3, 562-565.
72. Discussion de la communication précédente. (*Anesth. Analg.*, 1959, n° 3, 566.)
73. LABORIT (H.) et WEBER (B.). — *Lyon Chir.*, 1959, n° 5, 687-700.
74. LABORIT (H.) et WEBER (B.). — *Agressologie*. Paris, S.P.E.I., 1 vol., 1959, 49-57.
75. LABORIT (H.) et WEBER (B.). — *Psychopharmac.*, 1959, I, 79-88.
76. LABORIT (H.), WEBER (B.), JOUANY (J.M.), NIAUSSAT (P.), BROUSSOLLE (B.), REYNIER (M.) et BARON (C.). — *Anesth. Analg.*, 1959, n° 2, 379-389.
77. Discussion de la communication précédente. (*Anesth. Analg.*, 1959, n° 2, 390-392.)
78. LAGROT (P.), ANTOINE (G.), BENSOUSSAN (H.) et LAVERGNE (E.). — *Alg. Médicale*, 1959, n° 9, 881-890.
79. LARCAN (A.) et HURIET (C.). — *L'électrocardiogramme dysmétabolique*. Paris, Masson, 1 vol., 1959.
80. LORTHIOIR (J.). — *Acta Chir. Belg.*, 1958, n° 7, 659-698.
81. MARTIN (J.). — *Le cytochrome C freinateur métabolique*. (Thèse Méd., Paris, 1959.)
82. MAYER-GROSS (W.) et WALKER (J.W.). — *Nature*, 1947, 160, 334.
83. MAYER-GROSS (W.) et WALKER (J.W.). — *Bioch. J.*, 1949, 44, 92-97.
84. MC DERMOTT (W.V.), WAREHAM (J.J.) et RIDDEL (A.C.). — *New Engl. Med.*, 1955, 253, 1093.
85. MC ILWAIN (H.). — *Biochemistry of the central nervous system*. (Fourth. Intern. Congress Bioch., Pergamon Press, 1 vol., 1959, 59.)
86. MC KENNIS (H. et J.H.) et WEATHERBY (J.R.). — *Fed. Procee.*, 1957, 15, 458.
87. MELON (C.). — Exposé au Centre d'Anesthésiologie de l'Hôpital Vaugirard dans le cadre des « Leçons d'introduction à l'étude de l'agressologie », 1959 (non publié).
88. MICHAEL (A.) et WING (J.T.). — *Amer. Chem. J.*, 1885, 17, 278 (in 136).
89. MICHEL (M.). — *Proc. of Third Congr. of Biochemistry*. (N.Y., Acad. Press, 1 vol., 1956, 455-457.)
90. MICHEL (M.) et FRANÇOIS (A.C.). — *C.R. Acad. Sc.*, 1955, 240, 808-810.
91. MOISSONIER (S.). — *Etude de la toxicité des sels ammoniacaux et du mécanisme de leur action thérapeutique*. (Thèse Méd., Paris, 1921.)
92. MONTSAINGEON (A.), BOUREAU (M.) et LEPLUS (R.). — *Mém. Ac. Chir.*, 1958, 84, 597-602.
93. NACHMANSOHN (D.) et JOHN (H.M.). — *J. Biol. Chem.*, 1945, 158, 157-171.

94. NAJARIAN (J.S.) et HARPER (H.A.). — *Amer. J. Med.*, 1956, 21, 832-842.
95. NEAME (K.D.) et WISEMAN (G.). — *J. Physiol.*, Londres, 1957, 135, 442-450.
96. NELSON (R.M.) et SELIGSON (D.). — *Surg.*, 1953, 34, 1-8.
97. PARNAS (J.K.) et KLIESIEKI (A.). — *Biochem. Ztschr.*, 1924, 173, 224 (in 12).
98. PARNAS (J.K.) et KLIESIEKI (A.). — *Polski. Gaz. Lek.*, 1935, 14, 637.
99. PELNER (L.). — *J.A.M.A.*, 1956, 162, 63.
100. PERRAULT (M.), CAPLIER (P.) et BORY (R.). — *Rev. Int. Hépat.*, 1959, n° 9, 371-380.
101. PERRAULT (M.) et KIRSCH (F.). — *Thérapie*, 1958, n° 2, 177-184.
102. PHEAR (E.A.) et RUEBNER (B.). — *British J. Exper. Path.*, 1956, 37, 253-262.
103. PLEASURE (H.A.). — *Arch. Neur. Psych.*, 1954, 72, 313-320.
104. PLISSON. — *J. Pharm.*, 1827, 13, 477.
105. POLITUR (D.), PFISTER (A.) et WEBER (B.). — *Méd. Aéron.*, 1958, n° 3, 271-280.
106. POLONOVSKI (M.). — *Biochimie médicale*. Paris, Masson, 1 vol., 1948.
107. POLONOVSKI (M.), BRIZARD (G.) et BOULANGER (P.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1953, 112, 193-195.
108. POPE (H.). — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1953, 68, 938-939.
109. PURPURA (D.P.), GIRARDO (M.) et GRUNDFEST (H.). — *Science*, 1957, 125, 1200.
110. QUASTEL (J.H.). — *Biochemistry of the central nervous system. (Fourth. Int. Congress of Bioch.* (Pergamon Press, 1 vol., 1959, 94-95.)
111. RAUEL (J.M.), REGER (J.L.) et SHIVE (W.). — *Arch. Biochem.*, 1955, 57, 312-332.
112. BEHAGUE (P.) et SOULAS (B.). — *Rev. Neurol.*, 1956, 94, 429-432.
113. RISSER (E.), STEFENELLI (N.) et WEWALKA (F.). — *Wien. Klin. Woch.*, 1957, 69, 172.
114. ROBERTS (E.). — *Neuro-chemistry*. (N.Y., Hoeber Harper, 1 vol., 1956.)
115. SAPIRSTEIN (M.R.). — *Procee. Soc. Biol. Med.*, 1943, 52, 334-335.
116. SCHAPIRA (G.). — *Eléments de biochimie*. (Paris, Flammarion, 1 vol., 1959.)
117. SCHAPIRA (G.), DREYFUS (J.C.) et SCHAPIRA (F.). — *Rev. Fr. Etud. Clin. Biol.*, 1959, 4, n° 5, 513.
118. SCHEPPER (P. DE). — *Rev. Fr. Etu. Clin. Biol.*, 1958, 3, 211-220.
119. « Schock and circulatory homeostasis. » (V° Conf. de la Josiah Macy, J.R. Foundation, 1 vol., 1957.)
120. SELYE (H.). — *The chemical prevention of cardiac necroses*. (N.Y., Ronald Press, 1 vol., 1958.)

121. SNELL (F.F.). — *Congrès de Biochimie, Symposium sur le Métabolisme Microbien*, Paris, 1952, 47.
122. SPEAR (P.W.), SASS (M.) et CINCOTTI (J.J.). — *J. Lab. Clin. Med.*, 1956, 48, 702-707.
123. STAHL (J.), BOCKEL (R.), IMLER (M.), KURTZ (D.) et ROHMER (F.). — *Rev. Fr. Etudes Clin. Biol.*, 1959, 4, 447-453.
124. STAHL (J.), BOCKEL (R.) et IMLER (M.). — *Rev. Fr. Etudes Clin. Biol.*, 1959, 4, 462-464.
125. STAHL (J.), ROHMER (F.), BOCKEL (R.), KURTZ (D.) et IMLER (M.). — *Presse Méd.*, 1959, n° 52, 1928-1930.
126. STERN (J.R.), EGGLESTON (L.V.), HEMS (R.) et KREBS (H.A.). — *Bioch. J.*, 1949, 44, 410-418.
127. TABACU (C.) et CHIOTAN (N.). — *Presse Méd.*, 1958, n° 39, 871-875.
128. TALLAN (H.H.), MOORE (S.) et STEIN (W.H.). — *J. Biol. Chem.*, 1956, 219, 257-264.
129. TRAMPETTI et WANTAGGI-COZZARI. — *Bologne Soc. Stab. Biol. Speriment.*, 1947, 23, 1109-1110.
130. TRÉMOLIÈRES (J.). — *Symposium sur l'Alimentation Protidique*. (Le Mont-Dore, 1960.) (A paraître dans *Agressologie*.)
131. TREZBSKI (A.) et LEWARTOWSKI (B.). — *Bull. Acad. Sci. Pol.*, 1959, 7, 283-286.
132. UNNA (K.R.) et HOWE (H.W.). — *Fed. Proceed.*, 1945, 4, 138.
133. VAN CAULAERT (C.) et DEVILLER (Ch.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1932, n° 3, 50.
134. VAUQUELIN (A.) et ROBIQUET (Junior). — *Ann. Chim.*, 1806, 57, 88.
135. VIAL (C.). — Contribution à l'étude de la fatigue neuro-musculaire et de son traitement chez les athlètes. (*Thèse Méd.*, Paris, 1959.)
136. VIGNERON (M.). — Amino-acides, peptides, protéines. (*A.E.C.*, 1 vol., 1957.)
137. WALSH (J.M.). — *Lancet*, 1953, I, 1075-1077.
138. WEBER (B.). — Traitement des brûlés. (*Agressologie*, Paris, S.P.E.I., 1 vol., 1958, 231-237.)
139. WEBER (B.), LABORIT (H.), JOUANY (J.M.), NIAUSSAT (P.) et BARON (C.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1958, n° 10, 1361-1363.
140. WEBER (B.), LABORIT (H.), JOUANY (J.M.), NIAUSSAT (P.) et BARON (C.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1958, n° 3, 431-436.
141. WEBER (B.), LABORIT (H.), JOUANY (J.M.), REYNIER (M.), BROUSSOLLE (B.), ZAVADOVSKI (G.), BONZANINI (C.), NIAUSSAT (P.) et BARON (C.). — *Anesth. Analg.*, 1959, 16, n° 2, 420-429.
142. WEBSTER (L.P. Jr.) et DAVIDSON (C.S.). — *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, 9127-9131.

143. WEIL-MALHERBE (H.). — *J. Mental Sci.*, 1949, 95, 930 (*in* 27).
 144. WIGGERS (C.J.). — « Physiology of shock. » (N.Y. The Commonwealth Foundation, 1 vol., 1950.)
 145. WILHELMI (A.E.), RUSSEL (J.A.), ENGEL (M.G.) et LONG (E.N.H.). — *Am. J. Physiol.*, 1945, 144, 674-682.
 146. WILLIAMS (H.L.) et ABDULLIAN (D.H.). — *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 1956, 116, 62.
-

TABLE DES MATIÈRES

<i>Chapitre I</i> : INTRODUCTION	13
<i>Chapitre II</i> : LES SELS DE L'ACIDE ASPARTIQUE	15
— L'acide aspartique	15
— Sels de l'acide aspartique utilisés	16
— Toxicité	18
<i>Chapitre III</i> : BIOCHIMIE SUCCINCTE DE L'ACIDE ASPARTIQUE	22
— Caractères généraux	22
— Métabolisme	23
— Décarboxylation	24
— Désamination	24
— Transamination	26
— Formation d'amides	28
— Formation de G.A.B.A.	28
— Formation d'urée	29
— Utilisation de NH_3 par le rein	32
<i>Chapitre IV</i> : EXPÉRIMENTATION DES SELS DE L'ACIDE ASPARTIQUE SUR L'ORGANISME ENTIER	34
A - Processus oxydatifs	34
PETITS ANIMAUX	34
<i>Résultats.</i>	
CHEZ L'HOMME	36
B ¹ - Le cycle de l'ornithine et de l'urée	38
LE CARBAMYL PHOSPHATÉ	38
<i>Technique — Protocole expérimental — Résultats —</i>	
<i>Discussion.</i>	
B ² - Le cycle de l'ornithine et de l'urée	46
L'ION AMMONIUM	46
— Intoxication aiguë par le CINH_4	47
<i>Technique — Résultats.</i>	

— L'ammoniémie	50
<i>Technique — Principe.</i>	
— Hyperammoniémie par injection de ClNH_4	51
<i>Technique — Résultats — Discussion.</i>	
— Hyperammoniémie par ingestion de protéines	61
<i>Technique — Résultats — Discussion.</i>	
— Hyperammoniémie par choc hémorragique	64
<i>Technique — Résultats.</i>	
— Fatigue menée jusqu'à l'épuisement	67
<i>Technique — Résultats.</i>	
— Hyperammoniémie du sang conservé	70
<i>Technique — Résultats — Discussion.</i>	
— Discussion de ces résultats expérimentaux	83
— Métabolisme de l'ion ammonium en conditions physiologiques	88

B³ - Le cycle de l'ornithine et de l'urée 94

RETENTISSEMENT SUR LE MÉTABOLISME DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL	94
— Sels de l'acide aspartique et excitabilité neuro-musculaire	94
— Intoxication au chlorure d'ammonium	95
— Vitamine B6	95
— Isoniazide	96
— Discussion	97

Chapitre V : APPLICATION DES NOTIONS EXPÉRIMENTALES EN PHYSIO-PATHOLOGIE 106

PHARMACOLOGIE	106
— Pharmacologie animale	106
— Perfusions chez l'homme	107
<i>Résultats — Discussion.</i>	
ESSAIS DE TRAITEMENT	110
— Fatigue aiguë chez l'animal	110
<i>Technique — Résultats — Discussion.</i>	
— Fatigue humaine	116
— Infarctus du myocarde	117
<i>Résultats.</i>	
— Anoxie cardiaque aiguë	121
<i>Technique — Résultats.</i>	
Discussion de l'anoxie myocardique aiguë	122
— Brûlures chez l'homme	125
— Le métabolisme de l'ion ammonium en physiopathologie	134

Chapitre VI : POSSIBILITÉS EN THÉRAPEUTIQUE HUMAINE DES SELS DE
L'ACIDE ASPARTIQUE 140

LES PERTURBATIONS DU MÉTABOLISME DE L'ION AMMONIUM ..	141
— Insuffisances hépatiques. Formes aiguës et comas . . .	141
— Etats de choc	142
— « Petite » insuffisance hépatique	143
— Hyperfolliculines	144
— Action rénale	144
— L'intoxication ammoniacale du système nerveux central	145
— Hypercapnies et formation du carbamyl-phosphate ..	146
 PATHOLOGIE GÉNÉRALE	 147
— Brûlures	147
— Infarctus du myocarde	148
— Fatigues	149

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	151
-----------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE	153
---------------	-----

